

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 4 月 18 日 (18.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/30890 A1

(51) 国際特許分類: C07D 207/16, 401/14, 403/12, 403/14, 471/04, 413/04, 413/12, 413/14, 401/12, 405/12, 417/12, 409/14, 417/14, A61K 31/437, 31/454, 31/506, 31/4545, 31/497, 31/501, 31/4035, 31/401, 31/4439, 31/4178, 31/4025, 31/5377, 31/496, 31/4709, 31/427, 31/422, 31/423, 31/426, 31/517, A61P 43/00, 3/10

三郎 (KAWANAMI, Saburo) [JP/JP]; 〒336-0024 埼玉県さいたま市根岸2-10-10 Saitama (JP). 彦田 毅 (HIKOTA, Masataka) [JP/JP]; 〒353-0007 埼玉県志木市柏町2丁目16番19号 Saitama (JP). 松本 健 (MATSUMOTO, Takeshi) [JP/JP]; 〒336-0011 埼玉県さいたま市高砂3-3-10-1203 Saitama (JP). 荒川 健司 (ARAKAWA, Kenji) [JP/JP]; 〒336-0909 埼玉県さいたま市瀬ヶ崎2-3-2-211 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/08802

(22) 国際出願日: 2001 年 10 月 5 日 (05.10.2001)

(74) 代理人: 弁理士 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-308528 2000 年 10 月 6 日 (06.10.2000) JP  
特願2000-312562

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, SG, SI, SK, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

2000 年 10 月 12 日 (12.10.2000) JP  
特願2001-099251 2001 年 3 月 30 日 (30.03.2001) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8505 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

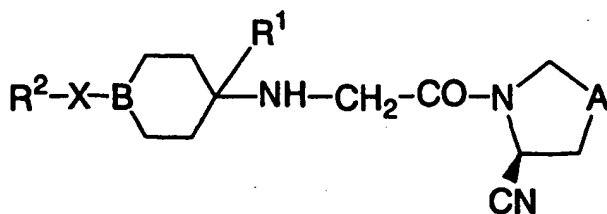
添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安田公助 (YASUDA, Kosuke) [JP/JP]; 〒369-0121 埼玉県北足立郡吹上町富士見4-14-24 Saitama (JP). 森本啓氏 (MORIMOTO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒331-0043 埼玉県さいたま市大成町4-750-2-606 Saitama (JP). 河南

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NITROGENOUS FIVE-MEMBERED RING COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 含窒素五員環化合物



[I]

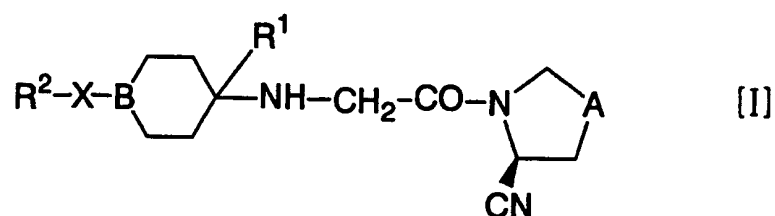
(57) Abstract: Aliphatic nitrogenous five-membered ring compounds of the general formula [I], or pharmacologically acceptable salts thereof: [I] wherein A is CH<sub>2</sub>- or S-; B is CH or N; R<sup>1</sup> is H, lower alkyl, or the like; X is a single bond, -CO-, -Alk-CO-, -COCH<sub>2</sub>-, -Alk-O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-, -S-, -COO-, -CON(R<sup>3</sup>)-, -Alk-CON(R<sup>3</sup>)-, -CON(R<sup>3</sup>)CH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub>-, or the like; R<sup>3</sup> is H or lower alkyl; Alk is lower alkylene; and R<sup>2</sup> is an optionally substituted cyclic group, substituted amino, or the like, with the proviso that when X is CO-, B is N.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、次式 [I] :



式中の記号は、以下の意味を有する ;

A :  $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{S}-$ 、

B : CH又はN、

$R^1$  : H、低級アルキル基など、

X : 単結合手、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、

$-\text{Alk}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、

$-\text{COO}-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 、

$-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ など、

$R^3$  : 水素原子又は低級アルキル基、

Alk : 低級アルキレン基、

$R^2$  : (1) 置換されていてもよい環式基、

(2) 置換アミノ基など、

但し、Xが $-\text{CO}-$ のとき、BはNである、

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩を提供する。

## 明 細 書

## 含窒素五員環化合物

## 5 技術分野

本発明は優れたジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) 阻害作用を有し、医薬として有用な新規な含窒素五員環化合物に関する。

## 背景技術

- 10 ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) は、ポリペプチド鎖のN末端からXaa-Pro又はXaa-Ala (Xaaはいかなるアミノ酸であってもよい) のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。

- DPP IV (CD 26とも称される) の生体内での役割、疾患との関係について、種々の報告がある (Holstら、Diabetes、第47巻、第1663-1670頁、1998年; Augustynsら、Current Medicinal Chemistry、第6巻、第311-327頁、1999年; Meesterら、Immunol. Today、第20巻、第367-375頁、1999年; Fleicherら、Immunol. Today、第15巻、第180-184頁、1994年)。

- 20 GLP-1 (グルカゴン様ペプチド1) は、主にグルコース依存的にインスリン分泌を増幅する働きを有するペプチドホルモンであり、主として小腸下部から食後に分泌され膵臓で作用する。また、GLP-1が摂食抑制作用を有することを示唆する報告もある。DPP IVは、このGLP-1を加水分解し、不活性化するとともに、GLP-1のアンタゴニストとして作用するペプチドを生じさせる。

- 25 DPP IVの酵素活性を阻害する物質は、その阻害作用を介して内在性GLP-1の作用を高めることにより、経口グルコース負荷に対するインスリン分泌応答を高め、損なわれた耐糖能 (impaired glucose tolerance) を改善する。

このため、DPP IV阻害薬は、糖尿病 (特に2型糖尿病) 等の予防・治療に有用であると考えられている。また、損なわれた耐糖能によって誘発もしく

は増悪されるその他の疾患（過血糖（例えば、食後の過血糖）、高インスリン血症、糖尿病合併症（例えば、腎障害、神経障害）、脂質代謝異常、肥満等）の予防・治療における効果が期待されている。

さらにGLP-1の摂食抑制作用を増強することにより改善が見込まれる疾患  
5 患（過食、肥満等）の予防・治療における効果も期待される。

また、T細胞表面に存在するDPP IV（CD26）は、免疫系細胞においてはT細胞の活性化にともなって発現が誘導され、T細胞の活性化と増殖に重要な役割をはたしている。このDPP IV（CD26）を抗体や阻害物質によってブロックするとT細胞の活性化が抑制されることが知られている。また、コ  
10 ラゲン代謝異常や免疫異常疾患において本酵素と病態との関連性に興味もたれている。たとえば、リウマチ患者においては末梢血T細胞のDPP IV（CD26）陽性率が上昇しており、腎炎患者尿中には高いDPP IV活性が検出されている。さらに、DPP IV（CD26）は、HIVのリンパ細胞への進入にも重要な役割を担うと考えられている。

15 このため、DPP IV（CD26）を阻害する物質は、自己免疫疾患（例えば、関節炎、慢性関節リウマチ）、骨粗鬆症、後天性免疫不全症候群（AIDS）、移植臓器・組織の拒絶反応などに対しても予防または治療効果が期待されている。

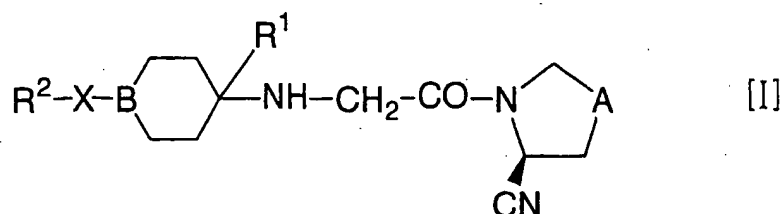
一方、DPP IV阻害作用を有する化合物として、国際公開特許WO98/  
20 19998及びWO00/34241には、DPP IV阻害作用を有する2-シアノピロリジン誘導体が記載されている。

本発明は、優れたDPP IV阻害作用を有する新規脂肪族含窒素五員環化合物を提供するものである。

課題を解決するために本発明者等は、鋭意研究の結果、DPP IV阻害作用  
25 を有する新規な含窒素五員環化合物を見出して本発明を完成した。

#### 発明の開示

すなわち、本発明は、一般式 [I] :



式中の記号は、以下の意味を有する；

A :  $-\text{CH}_2-$  又は  $-\text{S}-$ 、

B : CH 又は N、

5  $\text{R}^1$  : H、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基、

X : 単結合手、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、

$-\text{Alk}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、

$-\text{COO}-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 、

10  $-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ 、

$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)-$  又は  $-\text{NHCH}_2-$ 、

上記 X の各定義において右端に記載した結合手は B との結合手を表す、

$\text{R}^3$  : 水素原子又は低級アルキル基、

Alk : 低級アルキレン基、

15  $\text{R}^2$  : 以下の (1)、(2) および (3) から選択される基；

(1) 置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が

(i) 単環もしくは二環式炭化水素基又は

(ii) 単環もしくは二環式複素環基である基；

(2) 置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される同一

20 または異なる 1～2 個の置換基で置換されたアミノ基；及び

(3) 低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アル

コキシ基、低級アルケニル基、低級アルコキシ置換低級ア

ルキル基、フェノキシ基、フェノキシ置換低級アルキル基

25 又はフェニル低級アルケニル基、

但し、X が単結合手のとき  $\text{R}^2$  は上記 (1) 及び (2) から選択される

基であり、また、Xが $-CO-$ のとき、BはNである、  
で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩に関する。

発明を実施するための最良の形態

- 5 本発明の目的化合物〔I〕には、不斉炭素に基づく光学異性体が存在しうるが、本発明はこれらの光学異性体のいずれをも含み、また、その混合物をも含むものである。また、環式基の基準平面に対する置換基の相対位置に基づく異性体（シス体またはトランス体）が存在する場合があるが、本発明はこれらの異性体のいずれをも含み、またそれらの混合物も含む。
- 10 本発明において、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基としては、炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数1～4のものが挙げられる。また、低級アルカノイル基、低級アルカノイルアミノ基としては、炭素数2～7、とりわけ炭素数2～5の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げら
- 15 れる。低級シクロアルキル基、低級シクロアルケニル基としては、炭素数3～8、とりわけ炭素数3～6のものが挙げられる。低級アルキレン基としては、炭素数1～6、とりわけ炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。低級アルケニル基、低級アルケニレン基としては、炭素数2～7、とりわけ炭素数2～5のものが挙げられる。さらに、ハロゲン原子としては、フッ
- 20 素、塩素、臭素又はヨウ素が挙げられる。

本発明の化合物〔I〕において、 $R^1$ で表される「水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基」の具体例としては、例えば、水素原子、メチル基、ヒドロキシメチル基およびメトキシメチル基などが挙げられる。このうち、水素原子または低級アルキル基（メチル基など）が好ましい。

25

本発明の化合物〔I〕において、 $R^2$ で表される「置換されていてもよい環式基」の環式基部分としては、

(i) 単環もしくは二環式炭化水素基及び

(ii) 単環もしくは二環式複素環基が挙げられる。

かかる単環もしくは二環式炭化水素基としては、一部又は全部が飽和していてもよい、炭素数 3～15 のものが挙げられる。

単環式炭化水素基としては、炭素数 3～7 のものが好ましく、具体的には、フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロ  
5 プロピル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

二環式炭化水素基としては、炭素数 9～11 のものが好ましく、具体的には、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

10 単環もしくは二環式複素環基としては、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1～4 個の異項原子を含み、その一部又は全部が飽和していてもよい、単環式もしくは二環式の複素環基が挙げられる。

単環式複素環基としては、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1～2 個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の 5～7  
15 員環からなる複素環基が挙げられ、具体的には、  
ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキサニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、  
20 チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、  
ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジニル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、パーヒドロチアゼピニル基、  
25 およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

二環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1～3 個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の 5～7 員環が 2 個縮合してなる複素環基が挙げられ、具体的には、

インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソ

インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキサリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタ  
5 ラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、

およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

これら環式基（単環もしくは二環式炭化水素基または単環もしくは二環式複素環基）のうち、

- 10 「(i) 炭素数 3～7 の単環式炭化水素基、  
(i i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1～2 個の異項原子を含む単環式複素環基（好ましくは単環式 5～6 員脂肪族複素環基）、または  
(i i i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1～3 個の異項原子を含み、5～7 員環が 2 個縮合してなる二環式複素環基」が好ましく、  
15 かかる基の具体例としては、

「フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロプロピル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキサニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラ  
20 ゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テトラ  
25 ヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、パーヒドロチアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキサリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジ  
ヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、



キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、

およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基」が挙げられる。

- このうち、「(i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の  
5 異項原子を含む単環式複素環基（好ましくは単環式5～6員脂肪族複素環基）、  
または

(i i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含み、5～7員環が2個縮合してなる二環式複素環基」がより好ましい。

このうち、より好ましい具体例としては、

- 10 「フェニル基、シクロヘキシル基、シクロプロピル基、  
ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミ  
ダゾリル基、ピラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、  
チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル  
基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピ  
15 ラジニル基、ピリダジニル基、  
イソインドリニル基、インドリニル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル  
基、ジヒドロピロロピリジル基、ベンゾキサゾリル基、キノリル基、イソキノ  
リル基、キナゾリニル基、イソインドリル基、インドリル基、  
およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基」が挙げられる。

- 20 さらに好ましい具体例としては、  
「ピペリジル基（1-ピペリジル基等）、ピペラジニル基（1-ピペラジニル  
基等）、モルホリニル基（4-モルホリニル基等）、インドリニル基（1-イン  
ドリニル基等）、イソインドリニル基（2-イソインドリニル基等）及びチア  
ゾロピリジル基（チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-イル基等）等」が挙  
25 げられる。

また、このうちとりわけ好ましい具体例としては、

「1-ピペリジル基、1-ピペラジニル基、4-モルホリニル基、1-イン  
ドリニル基、2-イソインドリニル基及びチアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-  
イル基等」が挙げられる。

$R^2$ で表される「置換されていてもよい環式基（単環もしくは二環式炭化水素基または単環もしくは二環式複素環基）」は、非置換のものであってもよいが、同一又は異なる1～3個の置換基を有していてもよい。

- 該環式基における置換基は特に限定されないが、具体的には、例えば、下記
- 5 「A群置換基」から選択される置換基が挙げられ、そのうち「A'群置換基」がとりわけ好ましい。

本発明の目的化合物 [I] において、 $R^2$ で表される

- 「置換又は非置換低級アルキル基から選択される1～2個の置換基で置換されたアミノ基」における置換基は特に限定されないが、より具体的には、例えば
- 10 「シアノ基、低級アルコキシ基（メトキシ基等）、単環式アリール基（フェニル基等）、含窒素単環式6員芳香族複素環基（ピリジル基等）等」から選択される基で置換された低級アルキル基などが挙げられる。

---- A群置換基 : -----

A群置換基としては、以下のものが挙げられる：

- 15 ハロゲン原子（Cl、F、Br等）、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、オキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級シクロアルカノイル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルキルカルボニル基、含窒素単環式5～6員脂肪族複素環基置換カルボニル基、含窒素単環式6員芳香族複素環基、
- 20 単環式アリール基、単環式アリール基置換アリール低級アルキルカルボニルアミノ基、低級アルキルチオ基およびアミノスルホニル基等。

（「含窒素単環式5～6員脂肪族複素環基置換カルボニル基」における「含窒素単環式5～6員脂肪族複素環基」としては、具体的には、「ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基等」が挙げられる。

- 25 また「含窒素単環式6員芳香族複素環基」としては、具体的には、「ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基等」が挙げられる。

「単環式アリール基」、「単環式アリール基置換アリール低級アルキルカルボニ

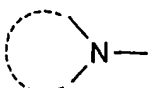
ルアミノ基」、における「単環式アリール基」部分としては、具体的にはフェニル基等が挙げられる。）

---A' 群置換基（とりわけ好ましいA群置換基）：-----

より好ましいA群置換基として、以下のものが挙げられる：

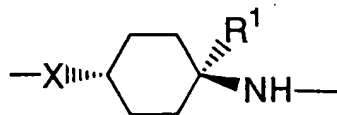
- 5 オキソ基、低級アルカノイル基、低級シクロアルカノイル基、低級アルコシカルボニル基および含窒素単環式5～6員脂肪族複素環基置換カルボニル基（ピロリジニル基、ピペリジニル基等）。

本発明の目的化合物 [I] のうちBがCHである化合物において、Xが単結合手のときのR<sup>2</sup>としては、式：

- 10  で表される（1）置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基、又は（2）置換又は非置換低級アルキル基から選択される1～2個の置換基で置換されたアミノ基が好適な例として挙げられる。

本発明の目的化合物 [I] のうちBがCHである化合物において、

- [I] の構造中のシクロヘキシル環を基準平面とする2種類のシストランス  
15 異性体のうち、トランス型の異性体化合物は、より高いDPP IV阻害活性を得られる点でより好ましい。すなわち、本発明の目的化合物 [I] のうちBがCHである化合物においては、下記部分構造：



を有する化合物又はその薬理的に許容しうる塩が好ましい。

- 20 本発明の化合物の一つの化合物群として、化合物 [I] のうち、  
Xが、単結合手、-Alk-CO-、-COCH<sub>2</sub>-、  
-Alk-O-、-O-CH<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-、-S-、-COO-、  
-CON(R<sup>3</sup>)-、-Alk-CON(R<sup>3</sup>)-、  
-CON(R<sup>3</sup>)CH<sub>2</sub>-、-Alk-CON(R<sup>3</sup>)CH<sub>2</sub>-、  
25 -COCH<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)-又は-NHCH<sub>2</sub>-であり、

$R^2$ が(1)置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が

(i) 単環もしくは二環式炭化水素基 又は

(i i) 単環もしくは二環式複素環基 である基; または

(2) 置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される

5 同一又は異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基である化合物群が挙げられる。(化合物群1、化合物I-e)

また、別の化合物群として、化合物[I]又は前記化合物群1のうち、 $R^2$ が、

(1) A群置換基から選択される同一又は異なる1～3個の置換基を有していてもよい環式基であって該環式基部分が(i) 単環もしくは二環式炭化水素基 又は

(i i) 単環もしくは二環式複素環基である基;

(2) 「シアノ基、低級アルコキシ基、フェニル基および含窒素単環式6員芳香族複素環基から選択される基で置換されていてもよい低級アルキル基」から  
15 選択される

同一又は異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基; 及び

(3) 低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、フェノキシ基、フェノキシ置換低級アルキル基又はフェニル低級アルケニル基;  
20 から選択される基である化合物群が挙げられる。(化合物群2)

また、別の化合物群として、化合物[I]あるいは前記化合物群1又は2のうち、

$R^2$ が、置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が、

(i) 炭素数3～7の単環式炭化水素基、

(i i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子を含む単環式複素環基、および

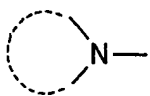
(i i i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含み、5～7員環が2個縮合してなる二環式複素環基。

から選択される基である化合物群が挙げられる。(化合物群3)

また、より好ましい別の化合物群として、化合物 [I] あるいは前記化合物群 1、2 又は 3 のうち、

- 5  $R^2$  が A' 群置換基から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基を有していてもよい環式基であって該環式基が、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、インドリニル基、イソインドリニル基及びチアゾロピリジル基から選択される基である化合物群が挙げられる。(化合物群 4)

また、別の好ましい化合物群として、化合物 [I] あるいは前記化合物群 1、2、3 又は 4 のうち、B が CH であり、X が単結合手であり、 $R^2$  が式



- 10 で表される (1) 置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基、又は (2) 置換又は非置換低級アルキル基から選択される 1～2 個の置換基で置換されたアミノ基である化合物群が挙げられる。(化合物群 5)

また、化合物 [I] あるいは前記化合物群 1、2、3、4 又は 5 のうち、より好ましい化合物群として；

B が CH であり、X が単結合手であり、A が  $-CH_2-$  である化合物群；

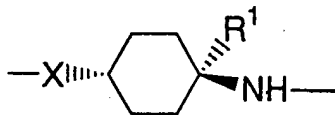
- 15 B が CH であり、X が単結合手であり、A が  $-CH_2-$  であり、 $R^1$  が水素原子又は低級アルキル基である化合物群；

B が CH であり、X が単結合手であり、A が  $-S-$  である化合物群；

B が CH であり、X が単結合手であり、A が  $-S-$  であり、 $R^1$  が水素原子又は低級アルキル基である化合物群；

- 20 などが挙げられる。

さらにまた、前記の各化合物群において、より好ましい化合物群として、B が CH であり、下記部分構造：



を有する化合物の群が挙げられる。

- 25 また、好ましい具体的な化合物として、以下のような化合物が挙げられる。

(S) - 2 - シアノ - 1 - [t - 4 - (4 - アセチル - 1 - ピペラジニル)]

ー1ーメチルーー1ーシクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン；

(S)ー2ーシアノー1ー〔トランスー4ー(1, 3ージオキソー2ーイソインドリニル)シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン；

(S)ー2ーシアノー1ー(トランスー4ーモルホリノシクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン；および

(S)ー2ーシアノー1ー〔トランスー4ー(チアゾロ〔5, 4ーb〕ピリジンー2ーイル)シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン等。

本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は、DPP IVの酵素活性に対して優れた阻害作用を有する。特に、ヒトDPP IVに対して優れた阻害作用を有する。また、種々のセリンプロテアーゼ（例えば、プラスミン、トロンビン、プロリルエンドペプチダーゼ、トリプシン、ジペプチジルペプチダーゼIIなど）の中でDPP IV（すなわち、IV型のジペプチジルペプチダーゼ）に対して高い選択性を示す。

また、本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は、そのDPP IV阻害作用を介して、経口グルコース負荷に対するインスリン分泌応答を改善する。

従って、本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は、DPP IVに関連する疾患（DPP IVにより介在される疾患）、すなわち、DPP IVの酵素活性を阻害することにより病態の改善が見込まれる疾患の予防又は治療薬として有用である。

かかる疾患としては、例えば、糖尿病（例えば、1型糖尿病、2型糖尿病等）、過血糖（例えば、食後の過血糖等）、高インスリン血症、糖尿病合併症（例えば、腎障害、神経障害等）、肥満、過食、脂質代謝異常（例えば、高トリグリセリド血症等の高脂血症等）、自己免疫疾患（例えば、関節炎、慢性関節リウマチ等）、骨粗鬆症、後天性免疫不全症候群（AIDS）、移植臓器・組織の拒絶反応等が挙げられる。

本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は、とりわけ、糖尿病（特に2型糖尿病）の予防又は治療薬として有用である。

また本発明の化合物は、毒性も低く、医薬化合物として使用する場合、高い

安全性を有する。また、薬物動態的にも優れた特性〔バイオアベイラビリティ、インビトロの代謝安定性（ヒト肝臓ホモジネート中での安定性）、P 450 阻害作用、蛋白質との結合性など〕を示す。

- 本発明の化合物のD P P I V阻害作用およびそれに基づく薬効（抗血糖効果、
- 5 グルコース負荷に対するインスリン分泌応答改善効果など）は、既知方法もしくはそれらと同等の方法（WO 98 / 1 9 9 9 8 ; WO 0 0 / 3 4 2 4 1 ; Holst ら、Diabetes、第 47 巻、第 1663-1670 頁、1998 年；Augustyns ら、Current Medicinal Chemistry、第 6 巻、第 311-327 頁、1999 年；Meester ら、Immunol. Today、第 20 巻、第 367-375 頁、1999 年；Fleicher ら、Immunol. Today、第 15 巻、
- 10 第 180-184 頁、1994 年）により確認できる。

- 本発明の目的化合物〔I〕は、遊離の形でも、薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができる。化合物〔I〕の薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼ
- 15 ンスルホン酸塩、トシル酸塩又はマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシル基等の置換基を有する場合には塩基との塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩）が挙げられる。

- 本発明の目的化合物〔I〕又はその塩は、その分子内塩や付加物、それらの
- 20 溶媒和物或いは水和物等をいずれも含むものである。

- 本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経口的にも投与することができ、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。例えば、本発明の化合物を、一般的な医薬において許容される結合剤、崩壊剤、増量剤、充填剤、滑沢
- 25 剤などの賦活剤あるいは希釈剤とともに用い、通常の方法により、製剤化して用いることができる。

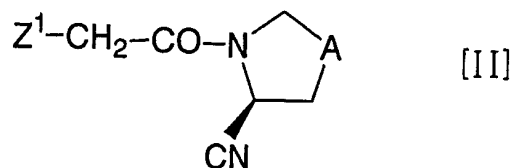
本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、通常、1日当たり約0. 0 1 ~ 3 0 0 m g / k g、とりわけ約0. 1 ~ 3 0 m g / k g 程度とするのが好

ましい。

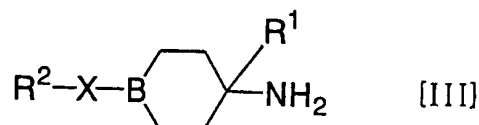
本発明によれば、目的化合物 [I] は、下記 (A法) ~ (D法) により製造することができるが、これらに限定されるものではない。

(A法)

- 5 本発明の目的化合物 [I] は、一般式 [II] :



式中、 $\text{Z}^1$  は反応性残基を表し、A は前記と同一意味を有する、  
で示される化合物と一般式 [III] :



- 10 式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、B 及び X は前記と同一意味を有する、  
で示される化合物又はその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容  
しうる塩とすることにより製造することができる。

化合物 [III] の塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸又はアル  
カリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の無機塩基との塩が使用できる。

- 15  $\text{Z}^1$  の反応性残基としては、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシ  
基、アリールスルホニルオキシ基等の慣用の反応性残基を好適に用いることが  
できるが、とりわけハロゲン原子が好ましい。

化合物 [II] と化合物 [III] 又はその塩との反応は、脱酸剤の存在下  
又は非存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。

- 20 溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、アセ  
トニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルア  
ルコール、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラ  
ヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、酢酸エチル、トルエン、塩化メチレン、  
ジクロロエタン、クロロホルム又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができ



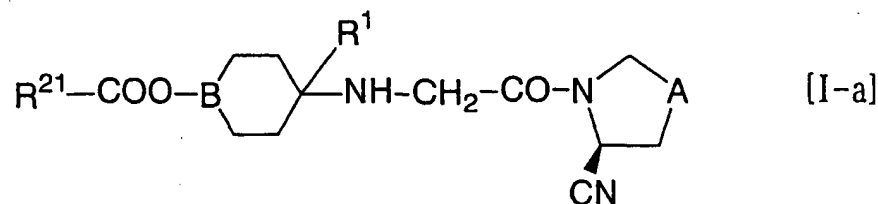
る。

本反応は、0～120℃、とりわけ室温～80℃で好適に進行する。

- 5 脱酸剤としては、無機塩基（例えば、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムなどのアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属等）又は有機塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）を好適に用いることができる。

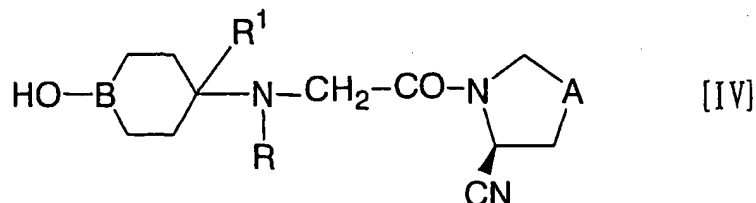
# 10 (B法)

また、化合物[I]のうち、R<sup>2</sup>が置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基であり、Xが-COO-である、一般式[I-a]：



- 15 式中、R<sup>21</sup>は置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基を表し、R<sup>1</sup>、A及びBは前記と同一意味を有する、

で示される化合物は、一般式[IV]：



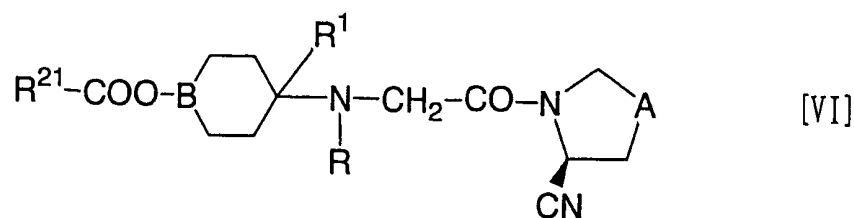
式中、Rはアミノ基の保護基を表し、R<sup>1</sup>、A及びBは前記と同一意味を有する、

- 20 で示される化合物又はその塩を、ホスゲン類またはその等価体と反応させた後、さらに一般式[V]



式中、R<sup>21</sup>は前記と同一意味を有する、

で示される化合物と反応させて、一般式 [V I]



式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>21</sup>、A及びBは前記と同一意味を有する、  
 5 示される化合物又はその塩を得、さらに生成物のアミノ基保護基（R）を除  
 去して製造することができる。

化合物 [I V] をホスゲン類またはその等価体と反応させた後、さらに化合  
 物 [V] で示される化合物との反応は、ホスゲン類又はその等価体と脱酸剤の  
 存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。

「ホスゲン類又はその等価体」としてはトリホスゲン、ジホスゲン、カルボ  
 10 ニルジイミダゾール、4-ニトロフェニルクロロホルメート等を好適に用いる  
 ことができる。

脱酸剤としては、無機塩基（例えば、水素化ナトリウムなどの水素化アルカ  
 リ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、ナトリウム  
 アミド、リチウムアミドなどのアルカリ金属アミド、ナトリウムメトキシドな  
 15 どのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムなどのアルカリ金属、水酸化ナト  
 リウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、等）又は有機塩基（例え  
 ば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、  
 ピリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）を好適に用いるこ  
 とができる。

20 溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば塩化メ  
 チレン、ジクロロエタン、クロロホルム、エーテル、テトラヒドロフラン、酢  
 酸エチル、トルエン又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。本反応  
 は、-78～110℃、とりわけ0℃から室温で好適に進行する。

引き続き行われる化合物 [V I] のアミノ基保護基（R）の除去は、常法  
 25 により実施できるが、例えば、適当な溶媒中又は無溶媒で酸処理、塩基処理又

は接触還元により実施することができる。

酸としては、塩酸、硫酸などの無機酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸を好適に用いることができる。

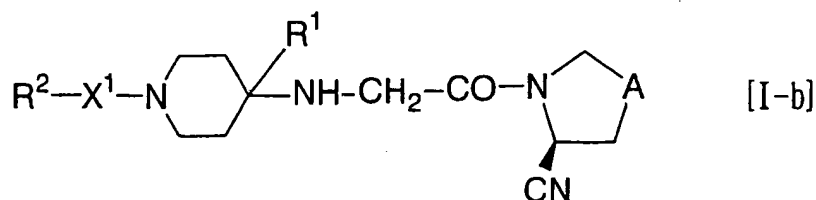
塩基としては、無機塩基（例えば、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、ナトリウムアミド、リチウムアミドなどのアルカリ金属アミド、ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムなどのアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属等）又は有機塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、モルホリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ピペリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）等を好適に用いることができる。

接触還元反応は、水素雰囲気下中で、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を好適に用いることにより実施できる。

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルアルコール、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、エーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、 $-78 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $0^{\circ}\text{C}$ ～室温で好適に進行する。

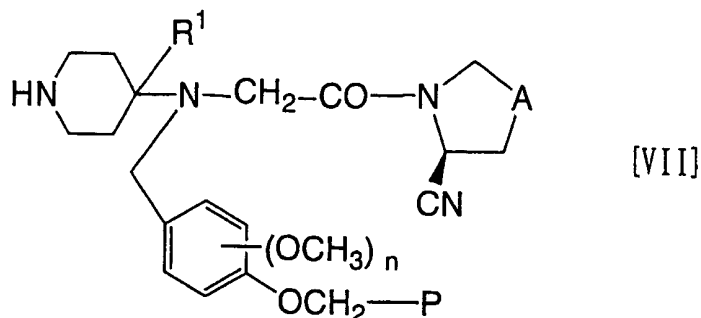
(C法)

化合物 [I] のうち、BがNであり、Xが $-\text{CO}-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CO}-$ 又は $-\text{SO}_2-$ である一般式 [I-b] :



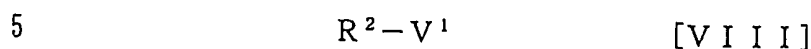
式中、 $\text{X}^1$ は $-\text{CO}-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CO}-$ 又は $-\text{SO}_2-$ を表し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及びAは前記と同一意味を有する、

で示される化合物は、一般式 [V I I] :



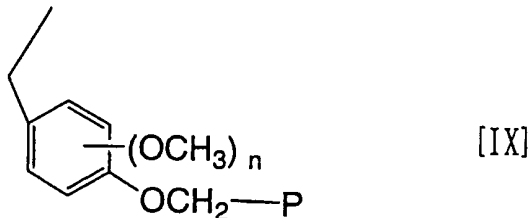
式中、 $n$ は0、1、2又は3であり、 $P$ は樹脂残基を表し、 $R^1$ 及び $A$ は前記と同一意味を有する、

で示される化合物と、一般式 [VIII]



式中、 $V^1$ は $-COOH$ 、 $-Alk-COOH$ 又はクロロスルホニル基を表し、 $R^2$ は前記と同一意味を有する、

で示される化合物又はその塩とを反応させ、次いで反応生成物から一般式 [IX] :

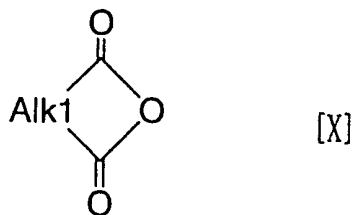


10 式中、 $P$ 及び $n$ は前記と同一意味を有する、

で示されるリンカー及び樹脂残基部分を除去することにより、製造できる。

あるいはまた、化合物 [I-b] において、 $X^1$ が $-CO-$ であり、 $R^2$ がカルボキシ低級アルキレン基である化合物は、一般式 [VIII] 又はその塩に

15 代えて、一般式 [X] :

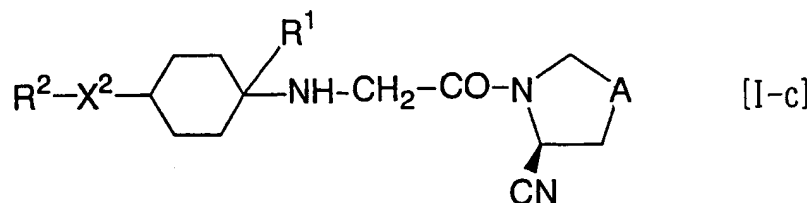


但し、 $Alk1$ は低級アルキレン基を表す、

で示される化合物を用いて化合物 [V I I] との反応を行い、次いで反応生成物から、一般式 [I X] で示されるリンカー及び樹脂残基部分を除去することにより製造できる。

(D法)

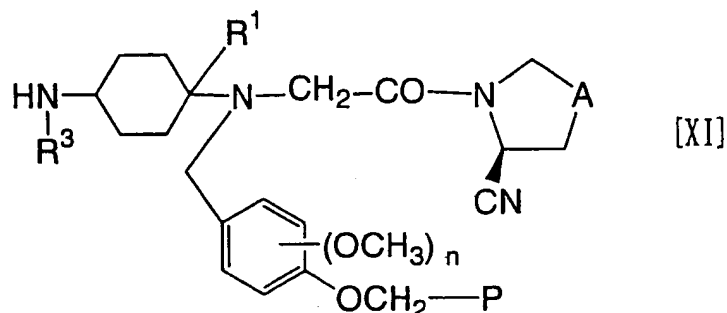
- 5 また、化合物 [I] のうち、BがCHであり、Xが $-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 又は $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)-$ である一般式 [I-c] :



式中、 $\text{X}^2$ は $-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 又は $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)-$ を表し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及びAは前記と同一意味を有する、

10

で示される化合物は、一般式 [X I] :



式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、A、P及びnは前記と同一意味を有する、

で示される化合物と、一般式 [X I I] :

15



式中、 $\text{V}^2$ は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{Alk}-\text{COOH}$ 又はクロロスルホニル基を表し、 $\text{R}^2$ は前記と同一意味を有する、

で示される化合物又はその塩を反応させ、次いで反応生成物から上記一般式 [I X] で示されるリンカー及び樹脂残基部分を除去することにより、製造すること

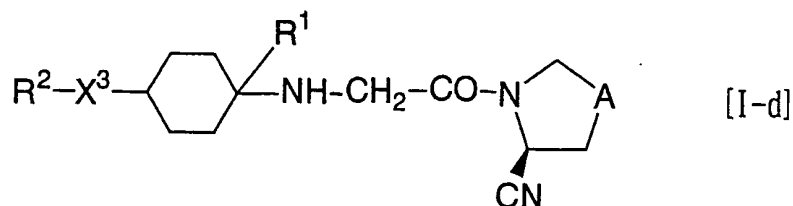
20

とができる。

あるいは、化合物 [I-c] において $\text{X}^2$ が $-\text{CON}(\text{R}^3)-$ であり、 $\text{R}^2$

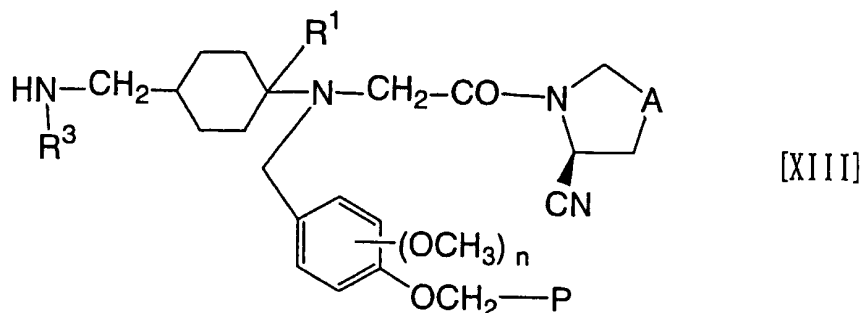
がカルボキシ低級アルキル基である化合物は、化合物 [X I I] 又はその塩に代えて化合物 [X] を用いて化合物 [X I] との反応を行い、次いで反応生成物から、一般式 [I X] で示されるリンカー及び樹脂残基部分を除去することにより製造できる。

- 5 また、化合物 [I] のうち、BがCHであり、Xが $-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ 又は $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ である一般式 [I-d] :



式中、 $\text{X}^3$ は $-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ 又は $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ を表し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及びAは前記と同一意味を有する、

- 10 で示される化合物は、一般式 [X I I I] :



式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、A、P及びnは前記と同一意味を有する、

- で示される化合物と、前記一般式 [X I I] で示される化合物又はその塩を反応させ、次いで反応生成物から前記一般式 [I X] で示されるリンカー及び樹脂残基部分を除去することにより、製造することができる。
- 15

- あるいは、化合物 [I-d] において $\text{X}^2$ が $-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ であり、 $\text{R}^2$ がカルボキシ低級アルキル基である化合物は、化合物 [X I I] 又はその塩に代えて化合物 [X] を用いて化合物 [X I I I] との反応を行い、次いで反応生成物から、一般式 [I X] で示されるリンカー及び樹脂残基部分を除去することにより製造できる。
- 20

(C法およびD法における反応)

C法における反応（化合物[V I I]と、化合物[V I I I]又はその塩（又は化合物[X]）との反応；およびD法における反応（化合物[X I]又は[X I I I]と、化合物[X I I]又はそれらの塩（又は化合物[X]との反応）は、必要に応じ縮合剤及び／又は脱酸剤の存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で行い、更にリンカー及び樹脂残基部分を常法により除去し、必要に応じ、例えば抽出、分配、再沈殿、結晶化、再結晶、各種クロマトグラフィー、高速クロマトグラフィー等によって精製することにより実施できる。

リンカーとしては、一般式[I X]で示されるものから樹脂残基(P)部分を除いた基が挙げられる。

10 Pで示される樹脂残基としては、通常の固相合成で用いられる樹脂が使用でき、例えば、メリフィールドレジン（4-クロロメチルポリスチレンレジンなど）、ワングレジン（4-ベンジロキシベンジルアルコールレジンなど）、ヒドロキシメチルポリスチレンレジン（4-ヒドロキシメチルポリスチレンレジンなど）などの樹脂残基が挙げられる。樹脂の種類は、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、目的化合物の種類に応じて、適宜選択することができるが、一般的には、粒子径は70～200  $\mu\text{m}$ であることが好ましく、ローディング容量は、0.1～2 mmol/gであることが好ましい。

縮合剤としては、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、EDC（1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド）、クロロギ酸エステル類（例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル）、カルボニルジイミダゾール等を好適に用いることができる。また反応を促進させるために、塩基（炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセ-7-エン等）や、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシスクシンイミドなどの添加剤を上記縮合剤に添加することもできる。

脱酸剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属、

炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、有機塩基（トリエチルアミン、ピリジン等）等を好適に用いることができる。

引き続き行われるリンカー及び樹脂残基部分の除去は、適当な溶媒中又は無溶媒で、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、フッ化水素、臭化水素、塩化水素など又はこれらの混合物で処理することにより好適に実施できる。

反応における溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば塩化メチレン、N-メチルモルホリン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルアセトアミド又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。

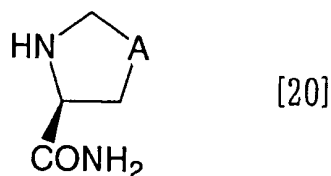
C法における反応は、0～120℃、とりわけ20～50℃で好適に進行する。また、D法における反応は、0～50℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。

引き続き行われるリンカー及び樹脂残基部分の除去反応における溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば塩化メチレン、酢酸、トリフルオロ酢酸又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、0～50℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。

（A法の原料化合物）

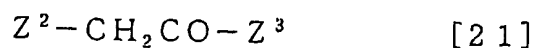
本発明の原料化合物〔I I〕は、例えば、国際公開特許WO98/19998、WO00/34241、後記参考例（参考例1または2）等に記載の方法に準じて製造することができる。

例えば、化合物〔I I〕は、一般式〔20〕



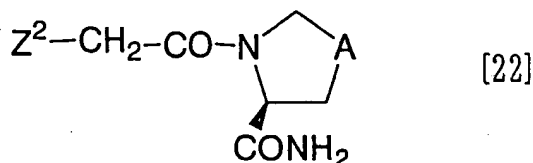
式中、Aは前記と同一意味を有する、

で示される化合物と、一般式〔21〕





式中、 $Z^2$ 及び $Z^3$ は同一又は異なる反応性残基を表す、  
 で示される化合物とを脱酸剤（例えば、トリエチルアミン等）の存在下、反応  
 させ、一般式〔22〕

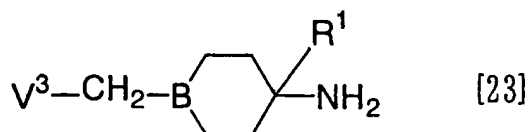


5        式中、 $Z^2$ 及びAは前記と同一意味を有する、  
 で示される化合物を得、さらに生成物を常法により脱水剤（例えば、オキシ塩  
 化リン、トリフルオロ酢酸無水物等）で処理することにより、得ることができ  
 る。

$Z^2$ 又は $Z^3$ の反応性残基としては、前記 $Z^1$ と同様な慣用の反応性残基を好  
 10 適に用いることができる。

原料化合物〔111〕は、具体的には、例えば、後記参考例（参考例7～1  
 0）に記載の方法と同様にして製造することができる。

例えば、Xが $-O-CH_2-$ 又は $-NHCH_2-$ である化合物〔111〕は、  
 一般式〔23〕：



15        式中、 $V^3$ はヒドロキシ基またはアミノ基を表し、 $R^1$ 及びBは前記と  
 同一意味を有する、

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式〔24〕：



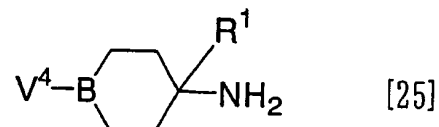
20        式中、 $Z^4$ は反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する、  
 で示される化合物とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエ  
 チルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基  
 等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法  
 により脱保護することにより製造することができる。

25        アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に

用いることができる。

$Z^4$ の反応性残基としては、前記 $Z^1$ と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

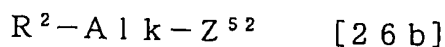
また、Xが $-Alk-O-$ または $-S-$ である化合物 [I I I] は、一般式  
5 [25] :



式中、 $V^4$ はヒドロキシ基又はメルカプト基を表し、 $R^1$ 及びBは前記  
と同一意味を有する、

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [26 a]

10 又は一般式 [26 b] :

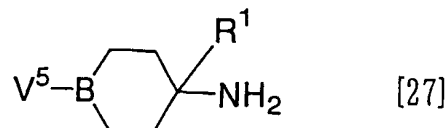


式中、 $Z^{51}$ 及び $Z^{52}$ は、反応性残基を表し、 $R^2$ 及びAlkは前記と同  
一意味を有する、

15 で示される化合物とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエ  
チルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基  
等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法  
により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基として  
は、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

20  $Z^{51}$ 及び $Z^{52}$ の反応性残基としては、前記 $Z^1$ と同様な慣用の反応性残基を  
好適に用いることができる。

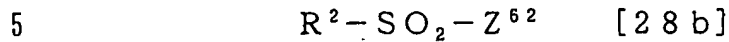
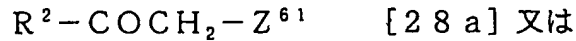
また、Xが $-COCH_2N(R^3)-$ 又は $-SO_2N(R^3)-$ である化合物  
[I I I] は、一般式 [27] :



25 式中、 $V^5$ は $-N(R^3)H$ を表し、 $R^1$ 、 $R^3$ 及びBは前記と同一意味

を有する、

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [28 a]  
又は一般式 [28 b] :



式中、 $Z^{61}$ 及び $Z^{62}$ は、反応性残基を表し、 $R^2$ は前記と同一意味を有する、

で示される化合物とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基  
10 等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

$Z^{61}$ 及び $Z^{62}$ の反応性残基としては、前記 $Z^1$ と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

15 また、Xが $-CON(R^3)-$ 、 $-Alk-CON(R^3)-$ 又は $-SO_2N(R^3)-$ である化合物 [III] は、前記一般式 [27] で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [29] :

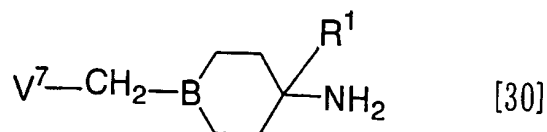


但し、 $V^6$ は $-COOH$ 、 $-Alk-COOH$ 又は $-SO_3H$ を表し、

20  $R^2$ は前記と同一意味を有する、

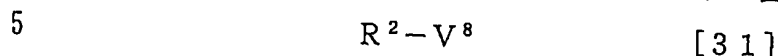
で示される化合物又はその塩とを、縮合剤（1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等）の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いる  
25 ことができる。

また、Xが $-CON(R^3)CH_2-$ 又は $-Alk-CON(R^3)CH_2-$ である化合物 [III] は、一般式 [30] :



但し、 $V^7$ は $-N(R^3)H$ を表し、 $R^1$ 、 $R^3$ 及び $B$ は前記と同一意味を有する、

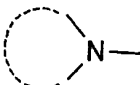
で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [31]

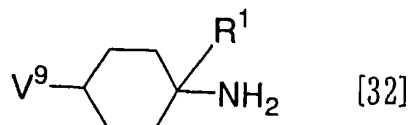


但し、 $V^8$ は $-COOH$ 又は $-Alk-COOH$ を表し、 $R^2$ は前記と同一意味を有する、

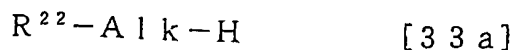
で示される化合物又はその塩とを、縮合剤（1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等）の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基としては、前記 $R$ と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

また、 $B$ が $CH$ であり、 $X$ が $-CO-$ 又は $-Alk-CO-$ であり、 $R^2$ が式：

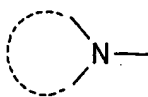
15  で表される（1）置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基、又は（2）置換又は非置換低級アルキル基から選択される1～2個の置換基で置換されたアミノ基である化合物 [III] は、一般式 [32]：



20 式中、 $V^9$ は $-COOH$ を表し、 $R^1$ は前記と同一意味を有する、  
で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [33 a]：



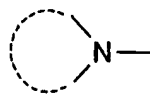
式中、 $R^{22}$ は、式：



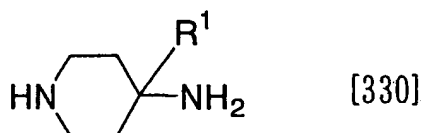
で表される(1)置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基、又は(2)置換又は非置換低級アルキル基から選択される1~2個の置換基で置換されたアミノ基を表し、Alkは前記と同一意味を有する、

5      で示される化合物又はその塩とを、縮合剤（１－エチル－３－（３－ジメチル  
アミノプロピル）カルボジイミド等）の存在下に反応させ、必要に応じ、アミ  
ノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミ  
ノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いる  
ことができる。

10 また、BがNであり、Xが $-CO-$ 又は $-Alk-CO-$ であり、 $R^2$ が式：



で表される (1) 置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基、又は (2) 置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されたアミノ基である化合物 [III] は、  
一般式 [330]:



15

式中、 $R'$ は前記と同一意味を有する、

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、

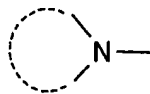
一般式  $[3\ 3\ 1]$  又は  $[3\ 3\ 2]$  :



20



式中、 $R^{22}$ は、式：

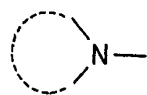


で表される (1) 置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基、又は (2) 置換又は非置換低級アルキル基から選

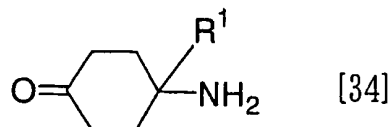
択される1～2個の置換基で置換されたアミノ基を表し、 $Z^7$ は反応性残基を表す、

- 5 示される化合物又はその塩とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。 $Z^7$ の反応性残基としては、前記 $Z^1$ と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

- 10 また、BがCHであり、Xが単結合手であり、 $R^2$ が式：



で表される（1）置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基、又は（2）置換又は非置換低級アルキル基から選択される1～2個の置換基で置換されたアミノ基である化合物 [I I I] は、一般式 [3 4]：

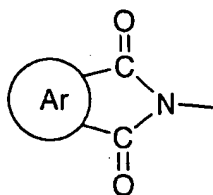


- 15 式中、 $R^1$ は前記と同一意味を有する、  
 示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [3 3 b]：

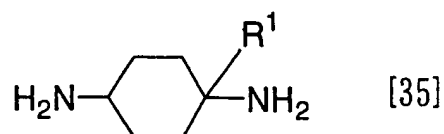


- 式中、 $R^{22}$ は前記と同一意味を有する、  
 示される化合物とを、還元剤（トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなど）  
 20 の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

また、BがCHであり、Xが単結合手であり、 $R^2$ が式：

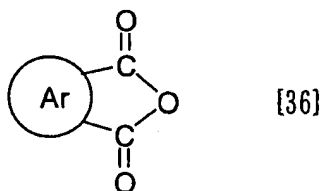


で表される基である化合物 [ I I I ] は、一般式 [ 3 5 ] :



式中、 $R^1$ は前記と同一意味を有する、

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [ 3 6 ] :



5

式中、環式基  $A_r$  は置換基を有していてもよいアリーレン（フェニレン等）を表す、

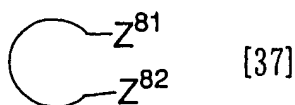
で示される化合物とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基としては、前記  $R$  と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

10

また、 $B$  が  $CH$  であり、 $X$  が単結合手であり、 $R^2$  が式：



15 で表される置換されていてもよい含窒素複素環基である化合物 [ I I I ] は、前記一般式 [ 3 5 ] で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [ 3 7 ] :

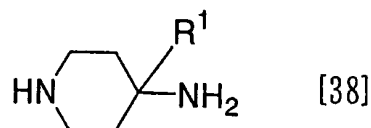


式中、 $Z^{81}$  および  $Z^{82}$  は、反応性残基を表す、

で示される化合物又はその塩とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソ  
 プロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなど  
 の無機塩基等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保  
 護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保  
 護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることがで  
 5 ける。

$Z^{81}$  および  $Z^{82}$  の反応性残基としては、前記  $Z^1$  と同様な慣用の反応性残基  
 を好適に用いることができる。

また、BがNであり、Xが単結合手である化合物 [I I I] は、一般式 [3  
 10 8] :

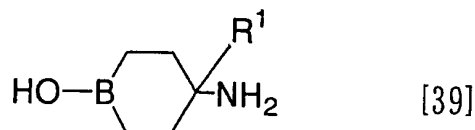


式中、 $R^1$  は前記と同一意味を有する、  
 で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、前記一般式 [2 4] :

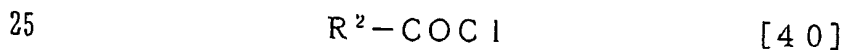


15 式中、 $R^2$  及び  $Z^4$  は前記と同一意味を有する、  
 で示される化合物とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエ  
 チルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基  
 等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法  
 により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基として  
 20 は、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

また、Xが $-COO-$ である化合物 [I I I] は、一般式 [3 9] :



式中、 $R^1$  及び B は前記と同一意味を有する、  
 で示される化合物のアミノ基保護体又はその塩と、一般式 [4 0] :





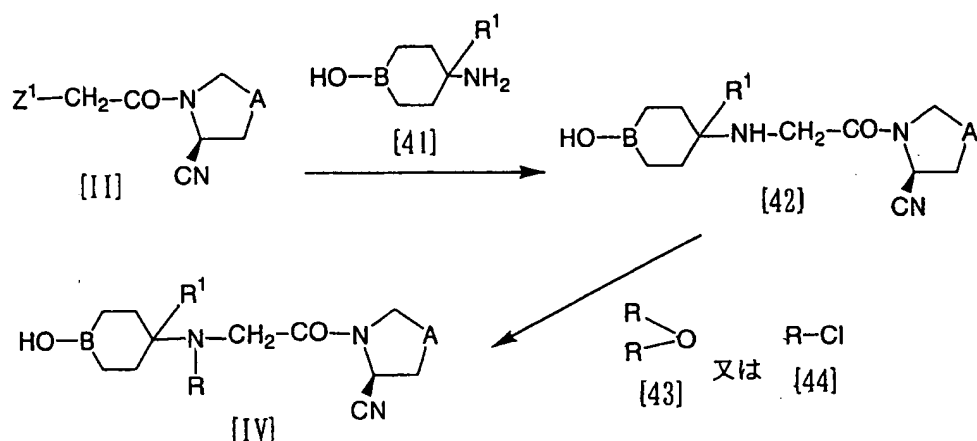
式中、 $R^2$ は前記と同一意味を有する、

で示される化合物とを、脱酸剤（ジメチルアミノピリジン等）の存在下に反応させ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

原料化合物〔20〕～〔40〕は、既知方法または後記参考例に記載の方法と同様にして製造できる。BがCHである原料化合物〔111〕においては、シクロヘキサン環を基準平面とするシス・トランス異性体が存在するので、それぞれ目的物に応じて、適当な異性体の原料シクロヘキサン化合物を用いることにより目的とする異性体の原料化合物〔111〕を得ることができる。

あるいは、シス・トランス異性体の混合物として原料化合物〔111〕を得た後、クロマトグラフィーなどにより、目的異性体を分離することができる。

（B法の原料化合物）



15 式中、R、 $R^1$ 、 $Z^1$ 、A及びBは前記と同一意味を有する。

一般式〔1V〕で示される化合物又はその塩は、上記、一般式〔11〕で示される化合物と、一般式〔41〕で示される化合物又はその塩を反応させて、一般式〔42〕で示される化合物又はその塩を得、さらにこれを一般式〔43〕又は一般式〔44〕で示される化合物と反応させることにより得られる。

20 化合物〔11〕と化合物〔41〕又はその塩との反応は、脱酸剤の存在下または非存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えばアセトニトリル、メ

は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えばアセトニトリル、メ  
タノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルアルコール、アセ  
トン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、  
エーテル、ジオキサン、酢酸エチル、トルエン、塩化メチレン、ジクロロエタ  
ン、クロロホルム又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、  
5 0～120℃、とりわけ室温～80℃で好適に進行する。

脱酸剤としては、無機塩基（例えば、水素化ナトリウムなどの水素化アルカ  
リ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、ナトリウム  
メトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムなどのアルカリ金属、  
10 水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、等）又は有機  
塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチル  
モルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）を好  
適に用いることができる。

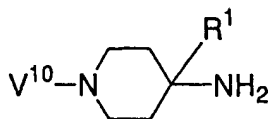
化合物〔42〕又はその塩と、化合物〔43〕又は〔44〕との反応は、脱  
15 酸剤の存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えばアセト  
ニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルアル  
コール、アセトン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、酢酸エチル、  
トルエン、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、水又はこれらの混  
20 合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、0～120℃、とりわけ室温～  
80℃で好適に進行する。

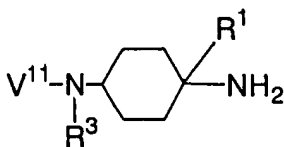
脱酸剤としては、無機塩基（例えば、水素化ナトリウムなどの水素化アルカ  
リ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、ナトリウム  
メトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムなどのアルカリ金属、  
25 水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、等）又は有機  
塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチル  
モルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）を好  
適に用いることができる。

（C法およびD法の原料化合物）

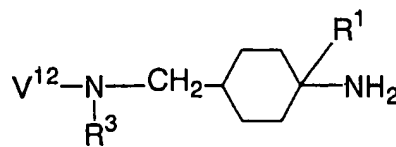
化合物 [V I I]、化合物 [X I] 又は化合物 [X I I I] は、各々、一般式 [5 0]、一般式 [5 1] 又は一般式 [5 2] :



[50]

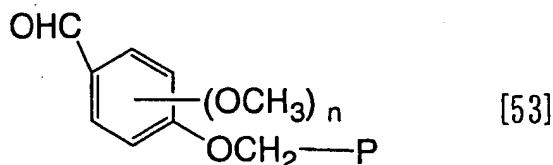


[51]



[52]

式中、 $V^{10}$ 、 $V^{11}$ および $V^{12}$ は、アミノ基の保護基を表し、 $R^1$ および $R^3$ は前記と同一意味を有する、  
5 5  
で示される化合物と、一般式 [5 3] :



[53]

式中、P 及び n は前記と同一意味を有する、  
で示される化合物とを、常法により、還元剤（例えば、水素化ホウ素トリアセ  
10 トキシナトリウム等）の存在下に反応させ、ついで生成物を、化合物 [I I]  
と脱酸剤（ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下に反応させた後、アミノ  
基の保護基を常法により除去して、得ることができる。アミノ基の保護基とし  
ては、前記 R と同様な慣用の保護基を好適に用いることができる。

上記のようにして製造される本発明の化合物 [I] もしくはその原料化合物  
15 は、遊離のままあるいはその塩として単離され、精製される。塩は、通常用い  
られる造塩処理に付すことにより製造できる。

単離精製は、抽出、濃縮、結晶化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィー  
など通常の化学的操作を適用して実施できる。

なお、本発明化合物もしくはその原料化合物には、ラセミ体、光学活性体、  
20 ジアステレオマーなどの光学異性体が単独であるいは混合物として存在し得る。

立体化学的に純粋な異性体は、立体化学的に純粋な原料化合物を用いるか、  
又は一般的なラセミ分割法にて光学異性体を分離することにより、導くことが  
できる。また、ジアステレオマーの混合物は、常法、例えば分別結晶化または

クロマトグラフィーなどにより分離できる。

### 実施例

以下、実施例をもって本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は  
5 本発明を制限するものではない。

#### 実施例 1-1

(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジン(後記参考例 1) 100 mg と 4-  
アミノ-1-(2-ピリミジニル) ピペリジン(参考例 7-1) 247mg のアセトニト  
リル-メタノール溶液を、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ク  
10 ロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留  
去した。残渣をジオールカラムクロマトグラフィー(溶媒: 0-10% メタノール  
-クロロホルム)で精製し酢酸エチル 0.5 ml-クロロホルム 0.5 ml に溶解し、  
2N 塩酸-エーテル 1.0 ml、次いでエーテル 2 ml を加え、析出した沈殿を濾取  
し、エーテル洗浄して、(S)-2-シアノ-1-[1-(2-ピリミジニル) ピ  
15 ペリジン-4-イルアミノ] アセチルピロリジン・2 塩酸塩(表 1 の実施例 1-  
1)を得た。

#### 実施例 1-2~1-90、1-92~1-109

(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジンと対応原料化合物を用い、  
前記実施例 1-1 と同様に処理して、後記表 1 (実施例 1-2~1-90、1  
20 -92~1-109) の化合物を得た。(但し、実施例 1-93 の化合物は、  
実施例 1-33 の副生成物として得られる。)

(対応原料化合物は、後記参考例と同様の方法、既知方法、もしくはそれらを  
組合せた方法により得た。)

#### 実施例 1-91

25 trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 300 mg と N,N-ジイソプロピルエチルアミ  
ン 457  $\mu$ L のアセトニトリル 5 ml 溶液に (S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロ  
リジン 570 mg を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水で希釈し、  
クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧  
留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム

-メタノール(100:0-95:5))で精製することにより油状物を得た。これをクロロホルム 0.5 ml に溶解し、1N 塩酸-エーテル 0.5 ml 次いでエーテル 4 ml を加え、析出した沈殿をエーテル洗浄し、(S)-2-シアノ-1-{trans-4-  
 5 [(S)-(2-シアノ-1-ピロリジニル)カルボニルメチルアミノ]シクロヘキシルアミノ}アセチルピロリジン・2塩酸塩(表1の実施例1-91)  
 307 mg を得た。

#### 実施例2-1~2-9

(1) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサノン(参考例6-1(3)項の化合物) 600mg、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 783mg、モルホリン 252mg、酢酸 159mg、およびジクロロエタン 6ml の混合物  
 10 を室温で16時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール(20:1)→クロロホルム-メタノール(10:1)+1%アンモニア水)で精  
 15 製することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-1-メチル-ε-4-モルホリノ-ε-1-シクロヘキシルアミン及びN-tert-ブトキシカルボニル-1-メチル-ε-4-モルホリノ-ε-1-シクロヘキシルアミンの混合物(参考例8-54;脱保護前の化合物) 600mg を得た。この化合物 220mg を 4N 塩酸/ジオキサン 2ml およびエタノール 2ml の混合液中、室温で15時間攪拌し  
 20 てN-tert-ブトキシカルボニル基を脱保護した後、反応液を濃縮して残渣を得た。

(2) 前記(1)で得られた化合物に(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジン 320mg、トリエチルアミン 0.6ml、アセトニトリル 3.5ml、メタノール 1ml を加え、室温で15時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、  
 25 クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-ヘキサン(1:1)→クロロホルム)で精製することにより2種類の油状物を得た。

低極性側の化合物を塩酸処理して、(S)-2-シアノ-1-{1-メチル

-c-4-モルホリノ-r-1-シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン・  
 2 塩酸塩 (表 2 の実施例 2-1) 33mg を得た。また、高極性側化合物を塩酸処  
 理して、(S)-2-シアノ-1-[1-メチル-t-4-モルホリノ-r-1  
 -シクロヘキシルアミノ} アセチルピロリジン・2 塩酸塩 (表 2 の実施例 2-  
 5 2) 82mg を得た。

また、前記と同様にして、表 2 の実施例 2-3~2-9 の化合物を得た。

### 実施例 3

(1) trans-4-アミノシクロヘキサノール 4.78g のアセトニトリル/メタノール  
 混合液 (3/1) 60ml に氷冷下、(S)-1-プロモアセチル-2-シアノピ  
 10 ロリジン 3.00g を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に、トリエチルアミ  
 ン 1.93 ml、次いで、ジ-tert-ブチルジカルボナートのアセトニトリル溶液 16ml  
 を室温で加え、そのまま 3 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮したのち、残渣に水  
 を加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和してクロロホルムで抽出し、乾燥後  
 濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すること  
 15 により、(S)-1-(N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-ヒドロ  
 キシー-1-シクロヘキシルアミノ) アセチル-2-シアノピロリジン 4.72 g  
 を得た。

(2) 前記 (1) で得られた化合物 150mg とピリジン 121  $\mu$  L の塩化メチレン  
 2 mL 溶液に、室温でトリホスゲン 84 mg を加え、そのまま 1 時間攪拌した。  
 20 次いでモルホリン 186  $\mu$  L の塩化メチレン溶液 1 mL を加え、室温で 1 時間攪  
 拌したのち、クエン酸水溶液で希釈した。酢酸エチルにて抽出、乾燥、濃縮し  
 たのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(S)-  
 -1-[N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(モルホリノカル  
 ボニルオキシ)シクロヘキシルアミノ} アセチル-2-シアノピロリジン 174 mg  
 25 を得た。

(3) 前記 (2) で得られた化合物 157 mg をトリフルオロ酢酸 1.5 mL に溶  
 解し室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち、残渣に炭酸水素ナトリ  
 ウム水溶液を加えてアルカリ性としてクロロホルム抽出し、乾燥後濃縮した。  
 ついで残渣をカラムクロマトグラフィー (溶媒: 0-5%メタノール-クロロホ

ルム)で精製することにより、油状物を得た。これを酢酸エチル 1 mL に溶解し、1N 塩酸-エーテル 0.5 mL、次いでエーテル 2 mL を加え、析出した沈殿をエーテル洗浄し、(S)-2-シアノ-1-〔trans-4-(モルホリノカルボニルオキシ)シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン・塩酸塩(表 3 の実施例 3) 97 mg を得た。

#### 実施例 4-1

(1) 後記参考例 3 (2) 項で得られた樹脂化合物 500 mg と 0.5M メタンスルホン酸-ジオキサン/塩化メチレン (1/9) の混合物を室温で 18 時間攪拌した。樹脂を濾取し、ジメチルホルムアミド、10% トリエチルアミン-塩化メチレン、ジメチルホルムアミド-水 (1:1)、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、および塩化メチレンにて洗浄した。得られた樹脂とイソシアン酸ベンジル 277  $\mu$ l、および塩化メチレン 4 ml の混合物を室温で 18 時間攪拌した。樹脂を濾取し、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド-水 (1:1)、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、および塩化メチレンにて洗浄後、減圧乾燥して樹脂を得た。

(2) 前記 (1) で得られた樹脂とトリフルオロ酢酸 4 ml の混合物を室温で 18 時間攪拌した。樹脂を濾去後塩化メチレンにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて濃縮した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性としてクロロホルム抽出し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をジオールカラムクロマトグラフィ(溶媒: 0-5% メタノール-クロロホルム)で精製することにより、油状物を得た。これを酢酸エチル 0.5 ml に溶解し、1N 塩酸-エーテル 0.5 ml、次いでエーテル 2 ml を加え、析出した沈殿をエーテル洗浄し、(S)-2-シアノ-1-〔1-(ベンジルアミノカルボニル)ピペリジン-4-イルアミノ〕アセチルピロリジン・塩酸塩(表 4 の実施例 4-1)を得た。

#### 25 実施例 4-2~4-5

対応原料化合物(イソシアン酸化合物)を用い、実施例 4-1 と同様にして、表 4 の実施例 4-2~4-3 の化合物を得た。また、イソシアン酸化合物に代えて、ジカルボン酸の分子内環状無水物(無水コハク酸及び無水グルタル酸)を原料化合物として用い、実施例 4-1 と同様にして、表 4 の実施例 4-4~

4-5の化合物を得た。

#### 実施例4-6～4-10

イソシアン酸ベンジルに代えてメチルクロロホルメートを原料化合物として  
用い、トリエチルアミンの存在下で(1)項の反応を行うほかは前記実施例4  
5-1と同様にして、表4の実施例4-6の化合物を得た。また、対応原料化合物(塩化物)を用い、前記と同様にして、表4の実施例4-7～4-10の化合物を得た。

#### 実施例4-11

参考例3(2)項で得られた樹脂化合物 500 mg と 0.5M メタンスルホン酸-  
10 ジオキサン/塩化メチレン(1/9)の混合物を室温で18時間攪拌した。樹脂を濾  
取し、ジメチルホルムアミド、10% トリエチルアミン-塩化メチレン、ジメチ  
ルホルムアミド-水(1:1)、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、お  
よび塩化メチレンにて洗浄した。得られた樹脂と2-キノリンカルボン酸 177 mg、  
1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 138 mg、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-  
15 N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート 387 mg、N-メ  
チルモルホリン 224 ml、およびジメチルホルムアミド 4 ml の混合物を室温で  
18時間攪拌した。樹脂を濾取し、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミ  
ド-水(1:1)、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、および塩化メチ  
レンにて洗浄後、減圧乾燥して樹脂を得た。この樹脂を、実施例4-1の(2)  
20 項と同様にトリフルオロ酢酸にて処理して、(S)-2-シアノ-1-〔1-  
(2-キノリルカルボニル)ピペリジン-4-イルアミノ〕アセチルピロリジ  
ン・2塩酸塩(表4の実施例4-11) 136 mg を得た。

#### 実施例4-12～4-19

対応原料化合物(カルボン酸化合物)を用い、実施例4-11と同様に処理  
25 して、表4の実施例4-12～4-19の化合物を得た。

#### 実施例5-1～5-12

参考例3(2)項の樹脂化合物にかえて、参考例4で得られた樹脂化合物を  
用い、実施例4-1～4-10と同様にして、表5の実施例5-1～5-12  
の化合物を得た。



## 実施例 5-13~5-36

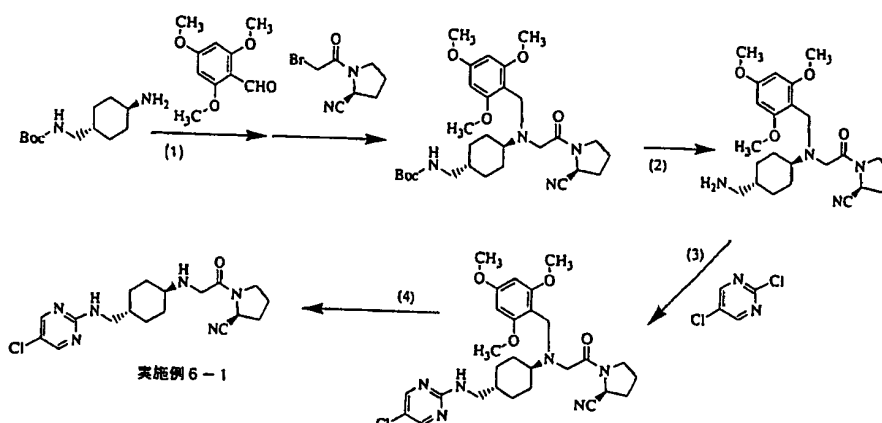
参考例 3 (2) 項の樹脂化合物にかえて、参考例 4 で得られた樹脂化合物を用い、実施例 4-11 と同様にして、表 5 の実施例 5-13~5-30 の化合物を得た。また、参考例 5 (5) 項で得られた樹脂化合物を用い、同様にして  
5 表 5 の実施例 5-31~5-36 の化合物を得た。

## 実施例 5-37~5-39

参考例 5 (5) 項で得られた樹脂化合物 (1.01 mmol/g) 500 mg と 0.5 M メ  
タンスルホン酸-ジオキサン/塩化メチレン (1/9) の混合物を室温で 30 分間振  
とうした。樹脂を濾取し、塩化メチレン、10 % トリエチルアミン-塩化メチレ  
ン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド-水 (1:1)、  
10 テトラヒドロフラン、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノールおよびジ  
メチルアセトアミドにて洗浄した。得られた樹脂と 2-クロロ-5-ブロモピリ  
ミジン 293 mg、トリエチルアミン 211  $\mu$ l の混合物を 55  $^{\circ}$ C で 16 時間振とう  
した。樹脂を濾取し、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、10 % トリエチ  
ルアミン-塩化メチレン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルホ  
15 ルムアミド-水 (1:1)、テトラヒドロフラン、メタノール、テトラヒドロフラン、  
メタノールおよび塩化メチレンにて洗浄した。得られた樹脂の全量を、トリフ  
ルオロ酢酸で処理して、(S)-1-[trans-4-(5-ブロモピリミジン-  
2-イルアミノメチル)シクロヘキシルアミノ]アセチル-2-シアノピロリ  
20 ジン・塩酸塩 (表 5 の実施例 5-37) 61 mg を得た。

また、対応原料化合物を用い、同様にして、表 5 の実施例 5-38~5-39  
の化合物を得た。

## 実施例 6-1



- (1) *trans*-4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルアミン (後記参考例5の(3)項) 519 mg, 2,4,6-トリメトキシベンズアルデヒド 446 mg, トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 608 mg と塩化メチレン 11 mL の混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジオールカラムクロマトグラフィー (溶媒:0-20%メタノール-クロロホルム) で精製した。得られた化合物 (969 mg)、(S)-1-ブromoアセチル-2-シアノピロリジン 641 mg、ジイソプロピルエチルアミン 791  $\mu$ L、およびジメチルアセトアミド 8 mL の混合物を 50°C で 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジオールカラムクロマトグラフィー (溶媒:50-0%ヘキサン-クロロホルム) で精製することにより、(S)-2-シアノ-1-[N-(2,4,6-トリメトキシフェニルメチル)-*trans*-4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン 834 mg を得た。

- (2) 前記(1)で得られた化合物 818 mg と 0.5M メタンスルホン酸-ジオキサン/塩化メチレン(1/9) 20 mL の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、(S)-2-シアノ-1-[N-(2,4,6-トリメトキシフェニルメチル)-*trans*-

4- (アミノメチル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン 647 mg を得た。

(3) 前記(2) で得られた化合物 155 mg, 2, 5-ジクロロピリミジン 104 mg, トリエチルアミン 146  $\mu$ L, テトラヒドロフラン 1 mL, およびジメチルホルムアミド 1 mL の混合物を 60°C で 14 時間攪拌した。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジオールカラムクロマトグラフィー (溶媒: 0-20% メタノール- (33% ヘキサン-クロロホルム)) で精製することにより、(S) - 2-シアノ-1- (N- (2, 4, 6-トリメトキシフェニルメチル) -trans-4- (5-クロロピリミジン-2-イルアミノメチル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン 104 mg を得た。

(4) 前記(3) で得られた化合物 90 mg とトリフルオロ酢酸 4 mL の混合物を室温で 18 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジオールカラムクロマトグラフィー (溶媒: 40-0% ヘキサン-クロロホルム) で精製した。得られた化合物をクロロホルム 0.5 mL に溶解し、1N 塩酸-エーテル 0.5 mL、次いでエーテル 2 mL を加え、析出した沈殿をエーテル洗浄し、(S) - 1- (trans-4- (5-クロロピリミジン-2-イルアミノメチル) シクロヘキシルアミノ] アセチル-2-シアノピロリジン・2 塩酸塩 (表 6 の実施例 6-1) 22 mg を得た。

#### 実施例 6-2 ~ 6-4

前記実施例 6-1 (2) 項で得られた化合物および対応原料化合物を用い、実施例 6-1 の (3) ~ (4) 項と同様にして、表 6 の実施例 6-2 ~ 6-4 の化合物を得た。

#### 25 実施例 7-1 ~ 7-10

(S)-1-ブプロモアセチル-2-シアノピロリジンに代えて、(R)-3-クロロアセチル-4-シアノチアゾリジン (後記参考例 2 の化合物) を用い、前記実施例 1 と同様に処理することにより、表 7 の実施例 7-1 ~ 7-10 の化合物を得た。

## 実施例 8-1 ~ 8-8

(S)-1-ブモアセチル-2-シアノピロリジンにかえて(R)-3-クロロアセチル-4-シアノチアゾリジンを用いるほかは、実施例 6-1 (1) ~ (2) 項と同様にして、(R)-4-シアノ-3-[N-(2,4,6-トリメトキシフェニルメチル)-trans-4-アミノメチルシクロヘキシルアミノ]アセチルチアゾリジンを得た。この化合物および対応原料化合物を用い、実施例 6-1 (3) ~ (4) 項と同様にして、表 8 の実施例 8-1 ~ 8-8 の化合物を得た。(但し、実施例 8-7 及び 8-8 においては、実施例 6-1 (3) 項に対応する工程で、原料化合物としてカルボン酸化合物を用い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールおよび 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミドの存在下で反応を行った。)

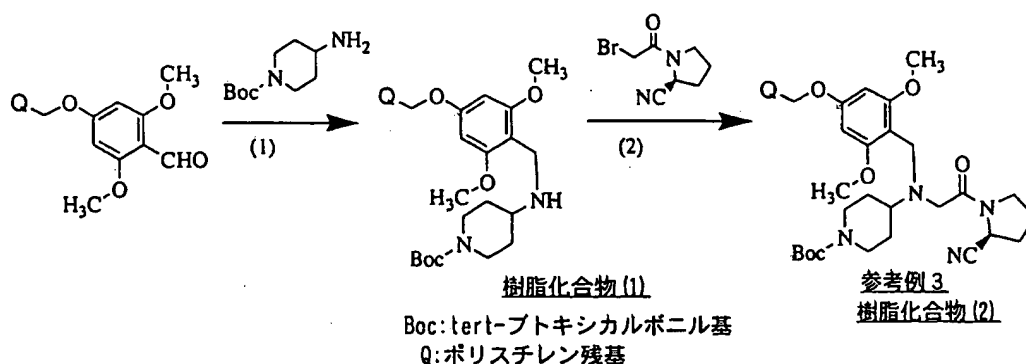
## 参考例 1

文献 (W098/19998) 記載の方法に従い、L-プロリンアミド (市販品) およびブモアセチルプロマイドを反応させたのち脱水反応させることにより、(S)-1-ブモアセチル-2-シアノピロリジンを得た。

## 参考例 2

文献 (Ashworth ら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 第 6 巻、第 2745-2748 頁、1996 年) 記載の方法に従い、L-チオプロリンアミド塩酸塩を合成した。得られた L-チオプロリンアミド塩酸塩 5.00 g とトリエチルアミン 8.67 ml のジクロロメタン 150 ml 溶液に氷冷下クロロアセチルクロリド 2.36 ml を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液にピリジン 4.8 ml 及びトリフルオロ酢酸無水物 8.4 ml を加え、更に室温で 1 時間攪拌した。反応液を 10% HCl 水溶液及び水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した後、残渣をエーテルより結晶化することにより、(R)-3-クロロアセチル-4-シアノチアゾリジン 4.82 g を黄褐色結晶として得た。

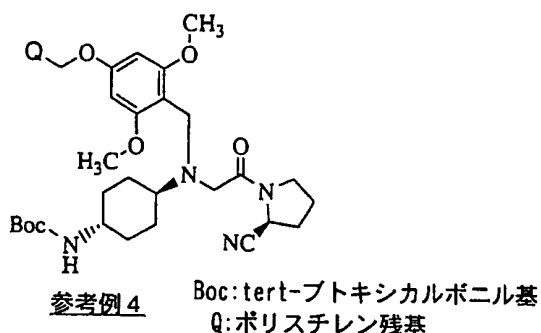
## 参考例 3



(1) 樹脂 ((4-ホルミル-3, 5-ジメトキシフェニルオキシ) メチルポリスチレン) [Cecile Pegurier らの方法 (Bioorg. Med. Chem., 第 8 巻、163-171 頁、2000 年) により合成したもの] 14.5 g (1.40 mmol/g)、4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン 7.85 g、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 10.71 g、および塩化メチレン 180 ml の混合物を室温で 18 時間攪拌した。樹脂を濾取し、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド-水 (1:1)、10% トリエチルアミン-塩化メチレン、ジメチルホルムアミド-水 (1:1)、メタノール、テトラヒドロフラン、およびメタノールにて洗浄後、減圧乾燥することにより上図で示される樹脂化合物 (1) 16.83 g (1.17 mmol/g) を得た。

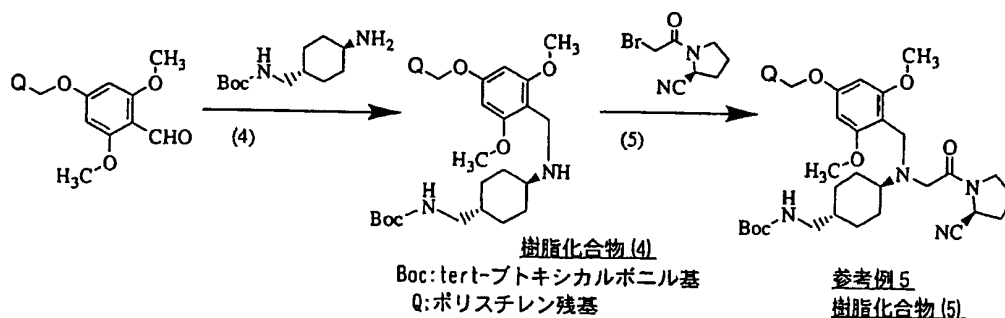
(2) 前記 (1) で得られた樹脂化合物 16.73 g、(S)-1-プロモアセチル-2-シアノピロリジン 8.50 g、ジイソプロピルエチルアミン 6.82 mL、およびジメチルホルムアミド 80 ml の混合物を 50℃ で 18 時間攪拌した。樹脂を濾取し、ジメチルホルムアミド、10% トリエチルアミン-塩化メチレン、ジメチルホルムアミド-水 (1:1)、メタノール、テトラヒドロフラン、およびメタノールにて洗浄後、減圧乾燥することにより、上図で示される樹脂化合物 (2) 19.14 g (1.02 mmol/g) を得た。

参考例 4



- 1,4-trans-シクロヘキサンジアミン 30.00 g と 2N 塩酸 131 ml のエタノール 250 ml 溶液に氷冷下にてジ-tert-ブチルジカルボナート 52.13 g のエタノール 150 ml 溶液を 4 時間かけて滴下した。反応液を 20 時間攪拌し、濃縮後、クエン酸水溶液で希釈、クロロホルムで洗浄し、水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。クロロホルムにて抽出、乾燥、濃縮することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 22.33 g を得た。
- この化合物および樹脂（(4-ホルミル-3,5-ジメトキシフェニルオキシ)メチルポリスチレン）を用い、前記参考例 3 の (1) ~ (2) 項と同様に処理して、上図で示される樹脂化合物を得た。

## 参考例 5



- (1) trans-4-アミノメチルシクロヘキサニカルボン酸 10.0 g、ジ-tert-ブチルジカルボナート 14.6 g 及び重曹 11.2 g のジオキサン-水 (1:1) 200 ml 溶液を室温で 72 時間攪拌した。反応混合物に 10% NaOH 水溶液 50 ml とエーテル 300 ml を加え、有機相を分離後した後、水相を 10% HCl 水溶液で酸性とし酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロピルエーテルで洗浄することにより、trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキサニカル

ボン酸 15.3 g を得た。

(2) 前記 (1) で得られた化合物 5.15 g、ジフェニルホスホリルアジド 6.05 g 及びトリエチルアミン 3.1 ml のトルエン 100 ml 溶液を 3 時間加熱還流した後、ベンジルアルコール 2.3 ml を加え更に一晩加熱還流した。冷却後反応液  
5 を減圧濃縮して、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル-クロロホルム (1:20)) で精製し、ヘキサンより結晶化して、  
N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) シクロヘキシルアミン 5.32 g を得た。

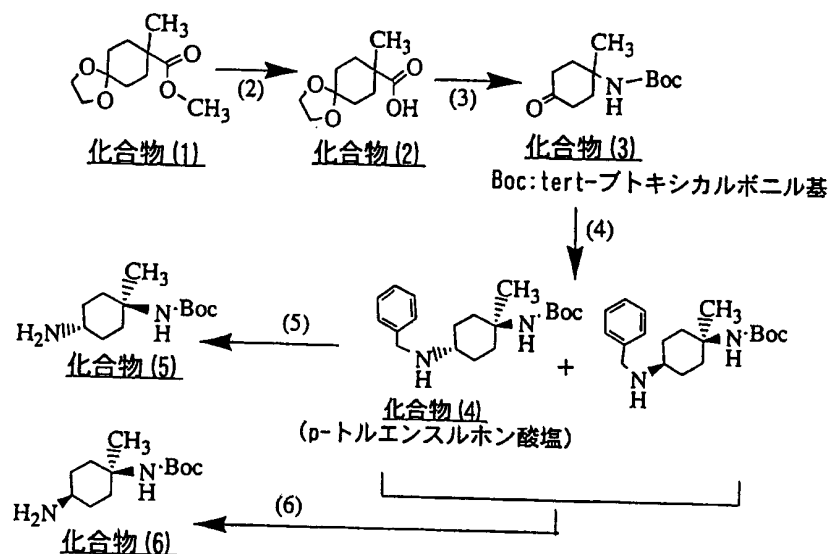
(3) 前記 (2) 項で得られた化合物 5.19 g 及び 10%パラジウム炭素のエタノール 200 ml 溶液を 1 気圧の水素雰囲気下 6 時間攪拌した。触媒を濾去してエタ  
10 ノールで洗浄し、濾液と洗液を合わせる。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (50:10:1)) で精製し、イソプロピルエーテル-ヘキサン混合溶媒より結晶化することにより、trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) シクロ  
15 ヘキシルアミン 2.55 g を得た。

(4) 前記 (3) で得られた化合物 (2.54 g)、樹脂 ((4-ホルミル-3, 5-ジメトキシフェニルオキシ) メチルポリスチレン) (1.43 mmol/g) 4.15 g、  
トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 3.24 g、および塩化メチレン 80 ml  
の混合物を室温で 20 時間攪拌した。樹脂を濾取し、塩化メチレン、ジメチル  
20 ホルムアミド、塩化メチレン、10 % トリエチルアミン-塩化メチレン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド-水 (1:1)、ジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、テトラヒドロフラン、およびメタノールにて洗浄後、減圧乾燥することにより上記図で示される樹脂化合物 (4) 5.19 g (1.14 mmol/g) を得た。

25 (5) 前記 (4) で得られた樹脂 (1.14 mmol/g) 5.12 g、(S)-1-プロモアセチル-2-シアノピロリジン 2.53 g、ジイソプロピルエチルアミン 2.03 ml、およびジメチルホルムアミド 50 ml の混合物を 50℃で 18 時間攪拌した。樹脂を濾取し、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド-水 (1:1)、ジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、テトラヒドロフラ

ン、およびメタノールにて洗浄後、減圧乾燥することにより上記図で示される樹脂化合物 (5) 5.78 g (1.01 mmol/g) を得た。

# 参考例 6 - 1



- 5 (1) 文献 (JP83-118577) 記載の方法に従って、1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸メチルを LDA (リチウムジイソプロピルアミド) 存在下、メチルヨードと反応させ、8-メチル-1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸メチル (上記図の化合物 (1)) を得た。

(原料化合物は、Rosemund らの文献 (Chem. Ber., 1975 年, 第 108 巻,

- 10 1871-1895 頁) および Black らの文献 (Synthesis, 1981 年, 第 829 頁) 記載の方法に従って合成したものを用いる。)

(2) 前記 (1) で得られた化合物 3.80 g, 水酸化ナトリウム 3.55 g, メタノール 16 mL, および水 25 mL の混合物を 2 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2 規定塩酸と 10% クエン酸水溶液で pH 5 とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、8-メチル-1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 (上記図の化合物 (2)) 3.46 g を得た。

- 15 (3) 前記 (2) で得られた化合物 16.19 g, ジフェニルホスホリルアジド 24.51 g, トリエチルアミン 9.00 g, およびトルエン 160 mL の混合物を 2.5 時間加熱



- 還流した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた化合物のジメチルアセトアミド 100 mL 溶液に tert-ブトキシカリウム 9.55 g を氷冷下徐々に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ析出する結
- 5 晶を濾取、水洗、乾燥した。得られた化合物のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液に p-トルエンスルホン酸水和物 30.87 g の水溶液 100 mL を加え、室温で 16 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロ
- 10 ヘキサノン（上記図の化合物（3））10.41 g を得た。
- （4）前記（3）で得られた化合物 10.41 g, トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 11.01 g, ベンジルアミン 5.10 mL, および塩化メチレン 150 mL の混合物を室温で 16 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリ
- 15 ウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた化合物のメタノール 15 mL 溶液に p-トルエンスルホン酸水和物 3.32 g, 次いでエーテル 160 mL を加えた。析出物を濾取、エーテル洗浄、乾燥し、N-ベンジル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル- $\gamma$ -1-シクロヘキシルアミン・p-トルエンスルホン酸塩（上記図の化合物（4））7.49 g を得た。
- 20 （5）前記（4）で得られた化合物 16.63 g, 10%パラジウム炭素 5.0 g, およびメタノール 400 mL の混合物を水素雰囲気下 (1 気圧) にて 24 時間攪拌した。10%パラジウム炭素を濾去し、濾液を濃縮した。得られた残渣を 10%水酸化ナトリウム水溶液 50 mL とエーテル 300 mL の混合物に溶解し、エーテル層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、
- 25 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル- $\gamma$ -1-シクロヘキシルアミン（上記図の化合物（5））6.87 g を得た。
- （6）前記（4）の工程の濾液を、水酸化ナトリウム水溶液で処理し、クロロホルム抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラ

- フィー（溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（30:1→3:1））に供することにより、N-ベンジル-c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシルアミンを得た。ついでこれを上記（5）項と同様に処理して、c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシルアミン（上記図の化合物（6））を得た。

#### 参考例 6-2

- 参考例 6-1 の（1）項の工程においてメチルヨードに代えてベンジルオキシメチルクロリドを用いるほかは、参考例 6-1 の（1）～（5）項または（6）項と同様にして、t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシルメチル-r-1-シクロヘキシルアミンまたは c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシルメチル-r-1-シクロヘキシルアミンを得た。

- また、参考例 6-1 の（1）項の工程においてメチルヨードに代えてメトキシメチルクロリドを用いるほかは、参考例 6-1 の（1）～（5）項または（6）項と同様にして、t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチル-r-1-シクロヘキシルアミン又は c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチル-r-1-シクロヘキシルアミンを得た。

#### 参考例 6-3

- （1）N-tert-ブトキシカルボニル-4-エトキシカルボニルピペリジン（Gilligan らの文献（J. Med. Chem.、第 37 巻、第 364-370 頁、1994 年）記載の方法に従って合成したもの）およびメトキシメチルクロリドを用い、参考例 6-1 の（1）項と同様に処理し、ついで参考例 6-1 の（2）項と同様に処理して、N-tert-ブトキシカルボニル-4-カルボキシル-4-メトキシメチルピペリジンを得た。

- この化合物を用い、さらに tert-ブトキシカリウムに代えてベンジルアルコールを用いるほかは参考例 6-1 （3）項と同様に処理して、N-tert-ブトキシカルボニル-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチルピペリジンを得た。

（2）前記（1）で得られた化合物 9.4 g、10%パラジウム炭素 1.9 g、および

メタノール 190 mL の混合物を水素雰囲気下 (1 気圧) にて 2 時間攪拌した。10% パラジウム炭素を濾去し、濾液を濃縮することにより 4-アミノ-N-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシメチルピペリジン 6.02 g を得た。

ついで、この化合物を酸処理することにより保護基 (tert-ブトキシカルボニル基) を除去して、4-アミノ-4-メトキシメチルピペリジンを得た。

#### 参考例 6-4

N-tert-ブトキシカルボニル-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチルピペリジン (参考例 6-3 の (1) 項で得られた化合物) 3.78 g と濃塩酸 38 mL の混合物を 3 日間還流した。反応混合物を濃縮後、残渣をテトラヒドロフランで洗浄することにより、4-アミノ-4-ヒドロキシメチルピペリジン・2 塩酸塩 2.8 g を得た。

#### 参考例 7-1 ~ 7-7

(1) 4-アミノ-l-tert-ブトキシカルボニルピペリジン 16 g と N-カルボエトキシフタルイミド 17.5 g のテトラヒドロフラン 200 mL 溶液に、氷冷下トリエチルアミン 16.7 mL を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をエーテル-ヘキサンに懸濁し、結晶を濾取することにより、2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン 25.7 g を得た。

この化合物 25.5 g の 15 % 塩酸-エタノール 170 mL 懸濁液を室温で 5 時間攪拌した。析出物を濾過することにより、2-(4-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン・塩酸塩 16.0 g を得た。

(2) 前記 (1) で得られた化合物 1.57 g と 2-クロロピリミジン 644 mg のテトラヒドロフラン 15 mL-N,N-ジメチルアセトアミド 3 mL 溶液にトリエチルアミン 3.13 mL を加え、50℃で 12 時間攪拌した。冷却後、反応混合物に飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をエーテル-ヘキサンに懸濁し、結晶を濾取することにより、2-[1-(2-ピリミジニル)-4-ピペリジル] イソインドリン-1, 3-ジオン 1.50 g を得た。(収率: 87%)

ついでこの化合物 800 mg のエタノール 15 ml 懸濁液にヒドラジン・一水和物 0.25 ml を加え、2 時間還流した。冷却後、不溶物を濾別し、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-メタノール（500:1））で精製することにより、4-アミノ-1  
5 -（2-ピリミジニル）ピペリジン（表 9 の参考例 7-1）417 mg を得た。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして、表 9 の参考例 7-2 ~ 7-7 の化合物を得た。

#### 参考例 8-1 ~ 8-7

4-アミノ-4-メチルピペリジン（US. 5821240 記載の方法にて合成したもの）260 mg、2-クロロピリミジン 237 mg、及び炭酸カリウム 858 mg のエタノール 2 ml 懸濁液を 50℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラム  
10 クロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-メタノール-アンモニア水（300:10:1）〕で精製することにより、4-アミノ-4-メチル-N-（2-ピリミジニル）ピペリジン（表 9 の参考例 8-1）259 mg を得た。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして、表 9 の参考例 8-2 ~ 8-7 の化合物を得た。

#### 参考例 8-8 ~ 8-21

20 4-アミノ-4-メトキシメチルピペリジン（参考例 6-3（2）項）および対応原料化合物を用い、前記参考例 8-1 と同様に処理して、表 9 の参考例 8-8 ~ 8-15 の化合物を得た。

また、4-アミノ-4-ヒドロキシメチルピペリジン・2 塩酸塩（参考例 6-4）および対応原料化合物を用い、同様に処理して、表 9 の参考例 8-16  
25 ~ 8-21 の化合物を得た。

#### 参考例 8-22 ~ 8-23

t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシメチル-r-1-シクロヘキシルアミン（参考例 6-2）1.00 g と N-カルボエトキシフタルイミド 897 mg のテトラヒドロフラン 15 ml の懸濁液に、トリエチルアミン

- 0.86 ml を加え、50℃で5時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-1-ヒドロキシメチル-t-4-フタルイミド-r-1-シクロヘキシルアミン 1.47 g を得た。この化合物 1.44 g のジオキサン 10 ml 溶液に、4 N 塩酸/ジオキサン 10 ml を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、結晶を濾取した。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより、1-ヒドロキシメチル-t-4-フタルイミド-r-1-シクロヘキシルアミン (表9の参考例8-22) 1.03 g を得た。
- 10 また、前記と同様にして、表9の参考例8-23の化合物を得た。

#### 参考例8-24

- (1) N-tert-ブトキシカルボニル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 500 mg、2-ブロモメチル安息香酸エチルエステル 623 mg、トリエチルアミン 354 mg のトルエン 15 ml-クロロホルム 1.5 ml 溶液を 100℃で5時間加熱した。冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(1-オキソ-2-イソインドリニル)シクロヘキシルアミン 400 mg を得た。
- 15 (2) 前記(1)で得られた化合物 380 mg のジオキサン 10 ml 溶液に、4 N HCl / ジオキサン 10 ml を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションすることにより、trans-4-(1-オキソ-2-イソインドリニル)シクロヘキシルアミン・塩酸塩 (表9の参考例8-24) 298 mg を得た。

#### 25 参考例8-25~8-31

N-tert-ブトキシカルボニル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 500 mg と 3-ニトロフタル酸無水物 540 mg のクロロホルム 15 ml 溶液を1時間還流した。冷却後、カルボニルジイミダゾール 756 mg を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し

た後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4- (1, 3-ジオキソ-4-ニトロ-2-イソインドリニル) シクロヘキシルアミン 900 mg を得た。

- 5     この化合物 885 mg のジオキサン 10 ml 懸濁液に 4 N HCl ジオキサン溶液 10 ml を加えて、室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションすることにより、trans-4- (1, 3-ジオキソ-4-ニトロ-2-イソインドリニル) シクロヘキシルアミン・塩酸塩 (表 9 の参考例 8-25) 700 mg を得た。

- 10    また、対応原料化合物を用い、同様にして、表 9 の参考例 8-26~8-31 の化合物を得た。

#### 参考例 8-32

- 塩化トリメリト酸無水物 1.5 g とメタノール 0.303 ml のメチレンクロライド 20 ml 溶液に氷冷下トリエチルアミン 1.49 ml を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、4-メトキシカルボニルフタル酸無水物 1.81 g を得た。この化合物を 3-ニトロフタル酸無水物に代わる原料として用い、前記参考例 8-25 と同様にして、trans-4- (1, 3-ジオキソ-5-メトキシカルボニル-2-イソインドリニル) シクロヘキシルアミン塩酸塩 (表 15  
20    9 の参考例 8-32) を得た。

#### 参考例 8-33~8-34

- 塩化トリメリト酸無水物 1.0 g のメチレンクロライド 10 ml 溶液に、氷冷下ピロリジン 354 mg とトリエチルアミン 577 mg を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、4- (1-ピロリジニル) カルボニルフタル酸無水物 1.09 g を得た。この化合物を 3-ニトロフタル酸無水物に代わる原料として用い、参考例 8-25 と同様に処理して、trans-4- [1, 3-ジオキソ-5- (1-ピロリジニル) カルボニル-2-イソインドリニル] シクロヘキシルアミン塩酸塩 (表 9 の参考例 8-33) を得た。
- 25

また、前記同様にして表9の参考例8-34の化合物を得た。

参考例8-35

- (1) trans-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 15.00 g の塩化メチレン 150 ml 中の懸濁液に塩化チオニル 5.92 ml を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンを加えて減圧濃縮する操作を2回行ない、trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸クロリドを得た。
- (2) 前記(1)で得られた化合物を塩化メチレン 70 ml の溶液とし、濃アンモニア水 60 ml-水 120 ml の水溶液を氷冷下で滴下した。室温で30分攪拌した後、析出する沈殿物を濾取し、水、2-プロパノール、およびイソプロピルエーテルで洗浄することにより、trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-シクロヘキサンカルボキサミド 14.17 g を得た。
- (3) 前記(2)で得られた化合物 7.00 g のアセトニトリル 140 ml 懸濁液に塩化チオニル 5.54 ml を加え、30分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、アセトニトリルを加え、さらに減圧濃縮して得られた残渣固体にジイソプロピルエーテルを加え、濾取することにより、trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-シクロヘキサンカルボニトリル 6.14 g を得た。
- (4) 前記(3)項で得られた化合物 1.20 g のエタノール 24 ml 中の懸濁液に氷-食塩冷却下で塩化水素ガスを、原料化合物が一旦溶解し、再び沈殿が析出するまで流入した。この反応液を室温で14時間攪拌し、減圧濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-イミジン酸エチルエステル 0.93 g を得た。
- (5) 前記(4)で得られた化合物 929 mg のエタノール 6 ml-水 1 ml 中の溶液に塩化アンモニウム 163 mg を加え室温で9時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンを加えて減圧濃縮する操作を2回行なう。得られた残渣固体にエタノール 0.3 ml-エーテル 20 ml を加え、濾取することにより、trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-シクロヘキサンカルボキサ

ミジン・塩酸塩 859 mg を得た。

(6) 前記 (5) 項で得られた化合物 (500 mg) を出発物質とし、Schmidt. らの方法 (Schmidt. H. W. ら、J. Heterocycl Chem.、第 24 巻、第 1305 頁、1987 年) に従い、エトキシエチレンマロノニトリルと反応させて、trans-1- (ベン  
5 ジルオキシカルボニルアミノ) -4- (4-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イル)  
シクロヘキサン (186 mg) を得た。

(7) 前記 (6) 項で得られた化合物 174 mg のアセトニトリル 7 ml 中の懸濁液に氷冷下ヨウ化トリメチルシリル 282  $\mu$ l を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで洗浄後、水層に炭酸カリウムを加えて飽和  
10 させ、クロロホルムで 3 回抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、  
減圧濃縮することにより、trans-4- (4-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イル)  
シクロヘキシルアミン (表 9 の参考例 8-35) 105 mg を得た。

#### 参考例 8-36

trans-4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -1-シクロヘキサンカルボキ  
15 サミジン・塩酸塩 (参考例 8-35 (5) 項の化合物) (348 mg) を出発物質  
とし、Libman らの方法 (J. Chem. Soc.、第 2305 頁、1952 年) に従ってアセ  
チルアセトンと反応させることにより、trans-1-ベンジルオキシカルボニルア  
ミノ-4- (4,6-ジメチルピリミジン-2-イル) シクロヘキサン (220 mg) を得た。  
この化合物 (205 mg) を、参考例 8-35 の (7) 項と同様にヨウ化トリメチ  
20 ルシリルで処理することにより、trans-4- (4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)  
シクロヘキシルアミン (表 9 の参考例 8-36) (129mg) を得た。

#### 参考例 8-37 ~ 8-39

N-tert-ブトキシカルボニル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 500 mg、  
1,4-ジクロロブタン 326 mg、炭酸カリウム 805 mg、ヨウ化ナトリウム 70 mg、  
25 およびエタノール-水 (8 ml-2 ml) の混合物を 90°C で 12 日間攪拌した。反  
応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無  
水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッ  
シュカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム-メタノール-アンモニア  
水=100 / 5 / 0.5 から 100 / 10 / 0.5) で精製することにより、N-tert-



ブトキシカルボニル-trans-4- (1-ピロリジニル) シクロヘキシルアミン 453 mg  
を得た。

この化合物を、酸性条件下で脱保護処理することにより、trans-4- (1-ピロ  
リジニル) シクロヘキシルアミン (表 9 の参考例 8-37) を得た。

- 5      また、前記と同様にして、表 9 の参考例 8-38~8-39 の化合物を得た。  
参考例 8-40

trans-4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸 10g  
と 2-クロロ-3-アミノピリジン 7.93g、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチ  
ルカルボジイミド塩酸塩 10.2g、4-ジメチルアミノピリジン 6.5g、及び N,N-  
10      ジメチルホルムアミド 180mL の混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応液に炭  
酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。  
抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減  
圧留去することにより、trans-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-N- (2-ク  
ロロ-3-ピリジル) シクロヘキサンカルボキサミドを得た。

- 15      参考例 8-41

trans-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-N- (2-クロロ-3-ピリジル) シク  
ロヘキサンカルボキサミド (参考例 8-40) 500 mg、2,4-ビス (4-メトキシ  
フェニル) -1,3-ジチオ 2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド 858 mg、及びテ  
トラヒドロフラン 10 mL の混合物を 60 度で 18 時間攪拌した。不溶物を濾別し  
20      た後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロ  
マトグラフィー (溶媒: クロロホルム-メタノール 50:1) で精製した。

得られた粗結晶をエタノール 5 mL に懸濁し、4N-塩酸エタノール溶液 10 mL  
を加え 1.5 時間加熱還流した。エタノールを減圧留去した後、残渣を水に溶  
解し、エーテルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後、  
25      クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ  
ウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、trans-4- (チアゾロ [5,4-b]  
ピリジン-2-イル) シクロヘキシルアミン (表 9 の参考例 8-41) 195 mg を  
得た。

参考例 8-42

trans-4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸と、2-アミノフェノールを前記参考例 8-40 と同様に処理して、trans-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N- (2-ヒドロキシフェニル) シクロヘキサンカルボキサミドを得た。

5 この化合物 300 mg、ピリジニウム-p-トルエンスルホナート 286mg、メタノール 6 mL、及び 1, 2-ジクロロメタン 6 mL の混合物を 48 時間加熱還流した。反応液に水、酢酸エチルを加え有機層を分離した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶媒：クロロホルム) で精製した。

10 この化合物 150 mg、10%パラジウム炭素 30mg、及びメタノール 7.5 mL の混合物を水素雰囲気下 (1 気圧) 室温にて 2 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮することにより、trans-4- (ベンゾ [d] [1, 3] オキサゾール-2-イル) シクロヘキシルアミン (表 9 の参考例 8-42) 63 mg を得た。

#### 参考例 8-43

15 (1) 水素化ホウ素ナトリウム 0.74g をテトラヒドロフラン 35ml に懸濁し、ここに氷冷下、三フッ化ホウ素ジエチル錯体を加えた。氷冷下そのまま 30 分攪拌した後、trans-4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸 3.60 g のテトラヒドロフラン 90 ml 溶液を氷冷下加えた。室温で 2 時間攪拌した後、反応液を氷水にあげ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、濾取することで N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4- (ヒドロキシメチル) シクロヘキシルアミンを得た。

25 (2) 上記 (1) で得られた化合物 1.95g とジメチルスルホキシド 1.45g のジクロロメタン 35ml 溶液に -78℃ にて塩化オギザリル 0.81ml を加えた。-45℃ にて 2 時間攪拌した後、-78℃ に冷却し、トリエチルアミン 5.62g のジクロロメタン 5ml 溶液を加え、室温に昇温後 2 時間攪拌した。反応液を水、塩酸水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1) で精製し trans-4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキサンカルバ

ルデヒドを得た。

- (3) 塩化チオニル 512  $\mu$ L のジクロロメタン 4 mL 溶液にピリジン 568  $\mu$ L のジクロロメタン 4 mL 溶液を氷冷下滴下し、次いで、前記 (2) で得られた化合物 1.53 g を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、2-アミノベンジルアミン 715 mg、次いで酢酸ナトリウム 961 mg の水 15 mL 溶液を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、ジクロロメタンを減圧留去した。残留混合物に 10%-水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、室温で 30 分攪拌した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣、及び、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン 2.66 g、トルエン 75 mL の混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、10%-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム) で精製し、更に得られた残渣をイソプロピルエーテル-ヘキサンの混合溶媒に懸濁し、析出した沈殿を濾取した。

- この化合物 362 mg をアセトニトリル 7 mL に溶解した。氷冷下、トリメチルシリルヨージド 427  $\mu$ L を滴下し、室温で 15 分攪拌した。反応混合物にメタノール、水を加えた後、クロロホルムで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、trans-4-(キナゾリン-2-イル)シクロヘキシルアミン (表 9 の参考例 8-43) 220 mg を得た。

#### 参考例 8-44

- trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸と、3-(アミノメチルカルボニル)ピリジンを前記参考例 8-40 と同様に処理して、trans-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-(3-ピリジルカルボニルメチル)シクロヘキサンカルボキサミドを得た。

この化合物 600 mg、オキシ塩化リン 283  $\mu$ L、及び N,N-ジメチルホルムアミド 9 mL の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、重曹水で

アルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジエチルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取した。

- この化合物 350 mg、10%パラジウム炭素 70mg、及びメタノール 17.5 mL の混合物を水素雰囲気下（1 気圧）室温にて 20 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮することにより、trans-4-〔5-（3-ピリジル）-1,3-オキサゾール-2-イル〕シクロヘキシルアミン（表 9 の参考例 8-44）211 mg を得た。

参考例 8-45～8-56

- 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサノン（参考例 6-1 の化合物（3））と、対応原料化合物（アミン化合物）を、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下に、室温で 16 時間攪拌して反応させた後、酸処理を行って保護基（tert-ブトキシカルボニル基）を除去することにより、表 9 の参考例 8-45～8-56 の化合物を得た。

参考例 8-57～8-59

- t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-*r*-1-シクロヘキシルアミン（前記参考例 6-1 の（5）項で得られた化合物）300 mg をテトラヒドロフラン 2 ml、ホルマリン 0.5 ml の混合溶媒に溶解したものに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 418 mg を加え、室温で 16 時間攪拌した後、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-メタノール-アンモニア水（50:1:0.1→10:1:0.1））で精製した。

- この化合物を 4N 塩酸-ジオキサン 2 ml、エタノール 2 ml 中で 8 時間攪拌後、反応液を濃縮し、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、t-4-ジメチルアミノ-1-メチル-*r*-1-シクロヘキシルアミン（表 9 の参考例 8-57）55 mg を得た。

また、同様にして、表 9 の参考例 8-58～8-59 の化合物を得た。

参考例 9-1～9-3

トリホスゲン 1.04g の塩化メチレン 10ml 溶液に、N-エトキシカルボニル  
ピペラジン 1.59g およびトリエチルアミン 1.4ml の塩化メチレン 10ml 溶液  
を氷冷下加え、そのまま 15 分撹拌した。

これに、4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン 1.00g およびトリ  
5 エチルアミン 0.77ml の塩化メチレン 10ml 溶液を氷冷下加え、室温で終夜撹  
拌した。反応液を氷水にあげ、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水  
で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲ  
ルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル：ヘキサン= 4：  
1）で精製し、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-（4-エトキシカルボニル  
10 -1-ピペラジニル）カルボニルピペリジン 0.94g を得た。

この化合物 0.60g を塩化メチレン 6 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 2 ml を  
加え室温で 3 時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルフラッ  
シュカラムクロマトグラフィー（溶媒；クロロホルム：メタノール= 100：1）  
で精製し、4-アミノ-1-（4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル）カルボニル  
15 ピペリジン（表 10 の参考例 9-1） 0.42g を得た。

また、4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジンおよび対応原料化合物  
を用い、前記と同様に処理して、表 10 の参考例 9-2～9-3 の化合物 を  
得た。

#### 参考例 9-4～9-5

20 （1）水酸化カリウム水溶液（4 g KOH / 10 ml 水）とエーテル 27 mL の懸濁  
液に N-ニトロソメチルウレアを氷冷下滴下した。滴下終了後、反応液のエーテ  
ル層を分取し、水酸化カリウムを加え、冷蔵庫で 3 時間放置した。このジアゾ  
メタンのエーテル溶液に、trans-4-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）シク  
ロヘキサンカルボン酸クロリド（参考例 8-35（1）項で得られた化合物）  
25 2.00 g を徐々に加え、室温で 2 時間撹拌した。析出した結晶を濾取し、エーテ  
ルで洗浄することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-（ジアゾア  
セチル）シクロヘキシルアミン 1.63 g を得た。

（2）前記（1）で得られた化合物 800 mg のジオキサン 8 ml 懸濁液に、モル  
ホリンおよび硝酸銀の水溶液（100 mg / 1 ml）を加え、室温で 1 時間、つい

- で 60°C で 30 分間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-（モルホリノカルボニルメチル）シクロヘキシルアミン 741 mg を得た。

この化合物 (350 mg) と 10%パラジウム炭素 70mg のメタノール 4 ml 懸濁液を水素雰囲気下、室温常圧にて 3 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮することにより、trans-4-（モルホリノカルボニルメチル）シクロヘキシルアミン（表 10 の参考例 9-4）を得た。

- 10 （3）前記（1）で得られた化合物 1.00 g の塩化メチレン 10 ml 溶液に氷冷下 1N 塩酸エーテル溶液 10 ml を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-（クロロアセチル）シクロヘキシルアミンを得た。
- 15 この化合物 (400 mg)、モルホリン 1.12 g および塩化メチレン 6 ml の混合溶液を室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-（モルホリノメチルカルボニル）シクロヘキシルアミン 417 mg を得た。

この化合物と 10%パラジウム炭素 72mg のメタノール 4 ml 懸濁液を水素雰囲気下、室温常圧にて 1 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮することにより、trans-4-（モルホリノメチルカルボニル）シクロヘキシルアミン（表 10 の参考例 9-5）を得た。

- 25 参考例 9-6～9-7

文献（Johnston ら、J. Med. Chem.、1971 年、第 14 巻、第 600-614 頁）記載の方法に従い、trans-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチル・塩酸塩（参考例 9-6）及び cis-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチル・塩酸塩（参考例 9-7）を合成した。

## 参考例 9-8~9-12

trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノール 1.0 g  
とベンジルブロミド 873 mg のテトラヒドロフラン 6 mL 溶液に 60%水素化ナ  
トリウム 204 mg を徐々に加え、さらにジメチルスルホキシド 0.5 mL を加え  
5 た後、70℃で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出し  
た。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を  
減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン  
-酢酸エチル（4:1））に供し、得られた粉末結晶を酢酸エチル-ヘキサン混合溶  
液に懸濁し濾取することで、trans-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-  
10 4-(ベンジルオキシ)シクロヘキサンを得た。

この化合物のエタノール懸濁液に 2 N 塩酸-ジオキサン溶液を加え、室温で  
18 時間攪拌して脱保護することにより、trans-4-(ベンジルオキシ)シク  
ロヘキシルアミン・塩酸塩（参考例 9-8）を得た。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして、表 10 の参考例 9-9~  
15 9-12 の化合物を得た。

## 参考例 9-13

N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(2-プロペン-1-イルオキシ)  
シクロヘキシルアミン（参考例 9-11 の化合物）204 mg をメタノール 10  
ml に溶解した。10%パラジウム炭素 44 mg を加え、常圧の水素雰囲気下、室温  
20 で2日間攪拌した。触媒をろ去後、溶媒を留去し、残渣をトリフルオロ酢酸 2 ml  
中で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に 10%水酸化ナトリウム水溶液を加  
え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留  
去することにより、trans-4-(プロポキシ)シクロヘキシルアミン（表 1  
0 の参考例 9-13）102 mg を得た。

## 25 参考例 9-14~9-29

（1）水素化ホウ素ナトリウム 9.33g をテトラヒドロフラン 200 ml に懸濁  
し、ここに氷冷下、三フッ化ホウ素ジエチル錯体を加えた。氷冷下そのまま 30  
分攪拌した後、trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカ  
ルボン酸 40g のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液を氷冷下加えた。室温で 4

時間攪拌した後、反応液を氷水にあげ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシルアミン 20g を得た。

- 5 (2) 上記(1)で得られた化合物および対応原料化合物を用い、参考例9-8と同様にして、表10の参考例9-14~9-29の化合物を得た。

参考例9-30~9-33

- (1) trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノール 5.00 gの塩化メチレン懸濁液にトリエチルアミン 4.86 ml、メタンスルホンクロリド 3.09 g を 0℃で加え 10 分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテル混合溶媒に懸濁し、濾取することで trans-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシルメタンスルホナート 6.19 g を得た。

- 15 (2) 2-メルカプトピリジン-5-カルボニトリルのジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、60%水酸化ナトリウム 0.818 g を氷冷下に加え室温で 1 時間攪拌した。これに前記(1)で得られた化合物 2.00 g を加え室温で終夜、80℃で 8 時間攪拌し、放冷して室温に戻した。反応液に水、酢酸エチルを加え有機層を分離し、抽出液を水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチルヘキサン(1:6))で精製し、cis-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5-シアノ-2-ピリジルチオ)シクロヘキサン 0.977 g を得た。

- 25 この化合物 0.977 g をクロロホルムに溶解し、4N-塩酸ジオキサン溶液 4 ml を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に少量のメタノールを加え目的物を結晶化させた後、溶媒を濃縮乾固した。残渣をメタノール:ジイソプロピルエーテルの混合溶媒に懸濁し、濾取することで、cis-4-(5-シアノ-2-ピリジルチオ)シクロヘキシルアミン(表10の参考例9-30) 0.787 g を得た。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして、表10の参考例9-31



～9-33の化合物を得た。

参考例10-1

(1) 5-ニトロイソインドリン 42.8 g を炭酸カリウム水溶液 (炭酸カリウム 108 g、水 200 ml) に加えた懸濁液へ、塩化クロロアセチル 31.2 ml の酢酸エチル 200 ml 溶液を 0℃ にて 1 時間かけて滴下した。0℃ にてさらに 45 分間攪拌後、析出物を濾取した。得た固体を酢酸エチル中で活性炭処理を行った後、再結晶することにより 2-クロロアセチル-5-ニトロイソインドリンを得た。

(2) 前記 (1) で得られた化合物 1.21 g、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 1.07 g および炭酸カリウム 1.39 g を N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml 中室温で 20 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ析出する固体を濾取、水洗、乾燥した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒、クロロホルム-メタノール=98:2~95:5) で精製することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-[(5-ニトロ-2-イソインドリニル)カルボニルメチルアミノ]シクロヘキシルアミンを得た。この化合物 284 mg をトリフルオロ酢酸 3 ml に溶解し室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を 10% 水酸化ナトリウムで塩基性にした後クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮することにより、trans-4-[(5-ニトロ-2-イソインドリニル)カルボニルメチルアミノ]シクロヘキシルアミン (表 11 の参考例 10-1) を得た。

20 参考例 10-2~10-13

N-tert-ブトキシカルボニル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 1 g、3-ピリジンカルボン酸 632 mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド 1.07 g、及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 757 mg、の N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(3-ピリジルカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミンを得た。この化合物 1.27 g と 15% 塩酸-エタノール溶液 13 ml

の混合物を 50℃で2時間攪拌した。冷却後、析出物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、trans-4-(3-ピリジルカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミン・2塩酸塩(表11の参考例10-2) 1.12gを得た。

- 5      また、対応原料化合物を用い、同様にして、表11の参考例10-3~10-4の化合物を得た。

また、t-又はc-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシルアミン(参考例6-1(5)項または(6)項の化合物)と対応原料化合物を用い、同様にして、表11の参考例10-5~10-10  
10      の化合物を得た。(但、生成する塩酸塩を炭酸カリウム水溶液で処理してフリー体とした。)

また、t-又はc-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシメチル-r-1-シクロヘキシルアミン(参考例6-2)と対応原料化合物を用い、同様にして、表11の参考例10-11~10-13の化合物を得た。

- 15      参考例10-14~10-17

(1) 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノン 16.93 g と N-メチルベンジルアミン 10.55 ml の塩化メチレン 160 ml 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 19.08 g を氷冷化で加え、室温で14時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液  
20      を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をヘキサンに懸濁し、濾取した。この母液を濃縮し、残渣を NH-シリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(97:3-83:17))で精製し、さらに残渣をヘキサンに懸濁して濾取することで、先に濾取したものと合わせて、N'-ベンジル-N-tert-ブトキシカルボニル-N'-  
25      -メチル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 13.55 g を得た。

この化合物 13.53 g と水酸化パラジウム-炭素 2.00 g のメタノール中の懸濁液を常圧、室温で5時間かけて接触水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 9.93 g を得た。

(2) 前記 (1) で得られた化合物 500 mg、2-ピラジニルカルボン酸 326 mg、  
1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 355 mg、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-  
N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート 997 mg、N-  
メチルモルホリン 578  $\mu$ l、および N,N-ジメチルホルムアミド 11 ml の混合物  
5 を室温で 14 時間攪拌した。反応液に水、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、  
水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し  
た。

得られた残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、濾取することにより、N-  
10 -tert-ブトキシカルボニル-N'-メチル-N'-(2-ピラジニルカルボニル)  
-trans-1,4-シクロヘキサンジアミンを得た。

ついで、この化合物 420 mg をジオキサン 6 ml に溶解し、4N 塩酸-ジオキサ  
ン 5 ml を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、析出し  
た沈殿を濾取、エーテル洗浄することにより粉末を得た。得られた粉末を水に  
15 溶解した水溶液を炭酸カリウムで飽和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を  
無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、N-メチル-  
N-(2-ピラジニルカルボニル)-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン (表  
11 の参考例 10-14) を得た。

また、(1) で得られた化合物および対応原料化合物 (カルボン酸化合物)  
20 を用い前記と同様にして、表 11 の参考例 10-15 ~ 10-17 の化合物を  
得た。

参考例 10-18 ~ 10-20

N-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチル-trans-1,4-シクロヘキサ  
ンジアミン (参考例 10-14 の (1)) 500 mg とトリエチルアミン 763  $\mu$ l  
25 の塩化メチレン溶液にメタンスルホニルクロリド 254  $\mu$ l を加え、室温で 14  
時間攪拌した。反応液に水、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢  
酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和  
食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた  
残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、濾取することにより、N-tert-ブ

トキシカルボニル-N'-メチル-N'-メチルスルホニル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミンを得た。ついで、この化合物を、塩酸で処理して、N-メチル-N-メチルスルホニル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン（表11の参考例10-18）を得た。

- 5      また、対応原料化合物（塩化物）を用い、前記と同様にして、表11の参考例10-19～10-20の化合物を得た。

以下の表1～表11には、上記実施例および参考例の化合物の化学構造式および物性値などを示す。（表中、「Me」はメチル基を表す。また、表中、MS・APCI（m/z）は、質量分析値（大気圧化学イオン化マススペクトル）を

- 10    表す。）

表 1

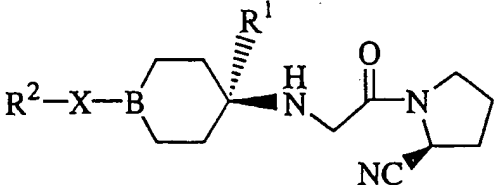
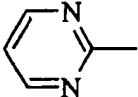
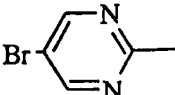
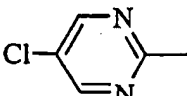
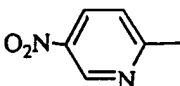
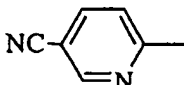
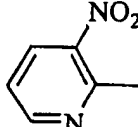
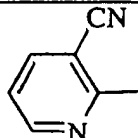
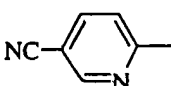
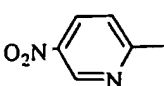
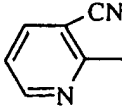
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-1		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 315 [M+H] <sup>+</sup>
1-2		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 499 [M+H] <sup>+</sup>
1-3		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 349 [M+H] <sup>+</sup>
1-4		N	H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 359 [M+H] <sup>+</sup>
1-5		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 339 [M+H] <sup>+</sup>
1-6		N	H	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 359 [M+H] <sup>+</sup>
1-7		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 339 [M+H] <sup>+</sup>
1-8		N	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 353 [M+H] <sup>+</sup>
1-9		N	Me	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 373 [M+H] <sup>+</sup>
1-10		N	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 353 [M+H] <sup>+</sup>

表 1 (続き)

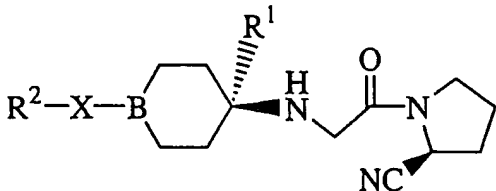
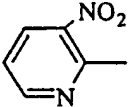
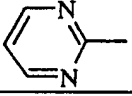
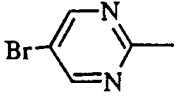
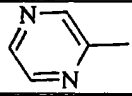
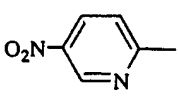
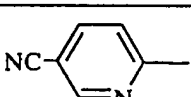
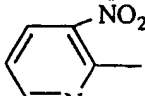
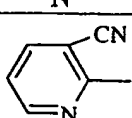
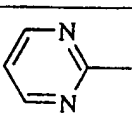
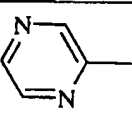
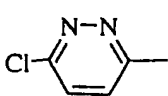
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-11		N	Me	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 329 [M+H] <sup>+</sup>
1-12		N	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 329 [M+H] <sup>+</sup>
1-13		N	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 407, 409 [M+H] <sup>+</sup>
1-14		N	Me	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 329 [M+H] <sup>+</sup>
1-15		N	CH <sub>2</sub> OMe	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 403[M+H] <sup>+</sup>
1-16		N	CH <sub>2</sub> OMe	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 383[M+H] <sup>+</sup>
1-17		N	CH <sub>2</sub> OMe	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 403[M+H] <sup>+</sup>
1-18		N	CH <sub>2</sub> OMe	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 383[M+H] <sup>+</sup>
1-19		N	CH <sub>2</sub> OMe	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 359[M+H] <sup>+</sup>
1-20		N	CH <sub>2</sub> OMe	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 359[M+H] <sup>+</sup>
1-21		N	CH <sub>2</sub> OMe	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 393 [M+H] <sup>+</sup>

表 1 (続き)

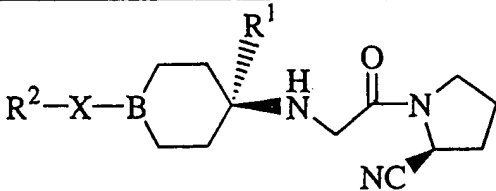
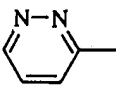
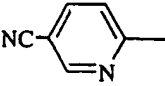
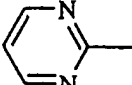
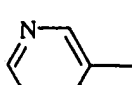
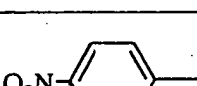
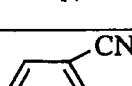
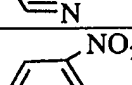
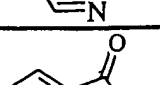
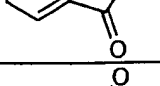
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-22		N	CH <sub>2</sub> OMe	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 359 [M+H] <sup>+</sup>
1-23		N	CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 369[M+H] <sup>+</sup>
1-24		N	CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 345[M+H] <sup>+</sup>
1-25		N	CH <sub>2</sub> OH	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 345[M+H] <sup>+</sup>
1-26		N	CH <sub>2</sub> OH	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 389 [M+H] <sup>+</sup>
1-27		N	CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 369 [M+H] <sup>+</sup>
1-28		N	CH <sub>2</sub> OH	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 389 [M+H] <sup>+</sup>
1-29		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 381 [M+H] <sup>+</sup>
1-30		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 367 [M+H] <sup>+</sup>

表 1 (続き)

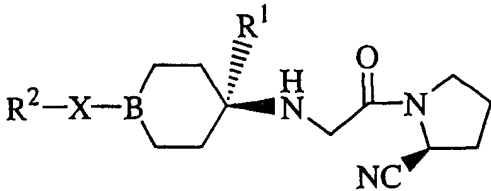
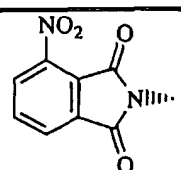
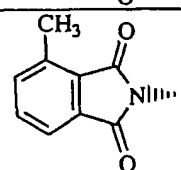
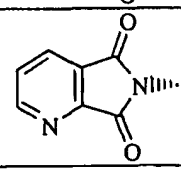
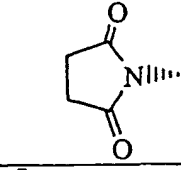
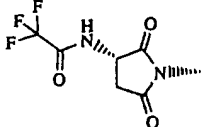
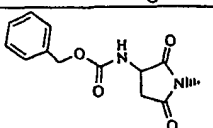
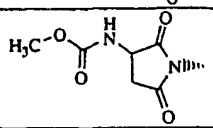
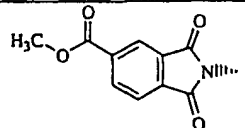
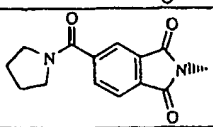
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-31		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 426 [M+H] <sup>+</sup>
1-32		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 395 [M+H] <sup>+</sup>
1-33		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 382 [M+H] <sup>+</sup>
1-34		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 333 [M+H] <sup>+</sup>
1-35		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 444 [M+H] <sup>+</sup>
1-36		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 482 [M+H] <sup>+</sup>
1-37		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 406 [M+H] <sup>+</sup>
1-38		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 439 [M+H] <sup>+</sup>
1-39		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 478 [M+H] <sup>+</sup>



表 1 (続き)

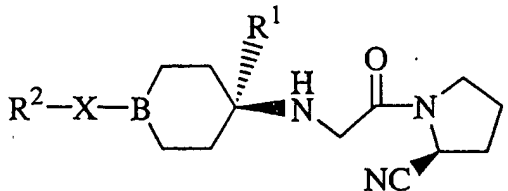
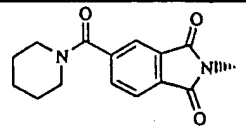
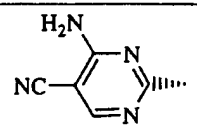
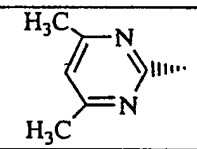
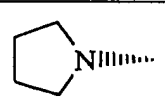
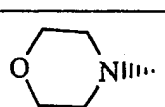
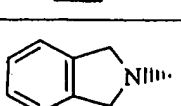
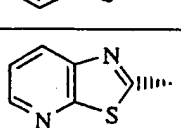
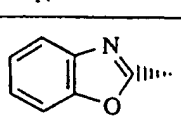
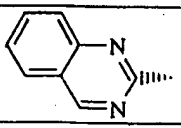
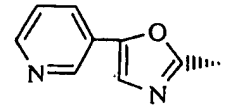
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-40		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 492 [M+H] <sup>+</sup>
1-41		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 354 [M+H] <sup>+</sup>
1-42		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 342 [M+H] <sup>+</sup>
1-43		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 305[M+H]
1-44		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 321[M+H]
1-45		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 353[M+H]
1-46		CH	H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 370[M+H] <sup>+</sup>
1-47		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 353[M+H] <sup>+</sup>
1-48		CH	H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 364[M+H] <sup>+</sup>
1-49		CH	H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 380[M+H] <sup>+</sup>

表 1 (続き)

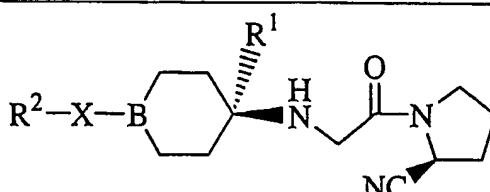
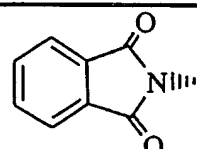
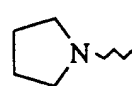
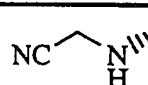
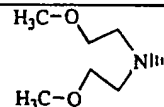
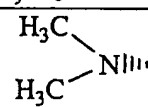
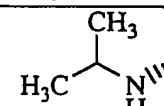
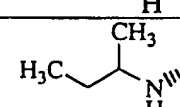
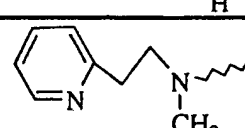
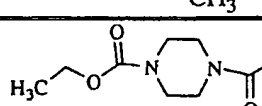
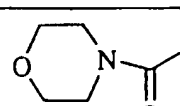
					
実施例 番号	R²-X-	B	R¹	塩	物性値など
1-50		CH	CH₂OH	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 411[M+H]⁺
1-51		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 319 [M+H]⁺
1-52		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 304
1-53		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 381
1-54		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 293
1-55		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 307
1-56		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 321
1-57		CH	Me	3HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 384 [M+H]⁺
1-58		N	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 421
1-59		N	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 350

表 1 (続き)

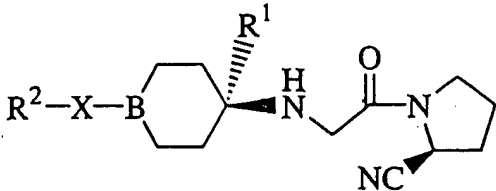
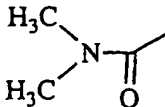
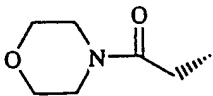
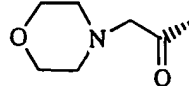
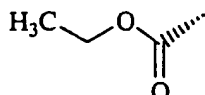
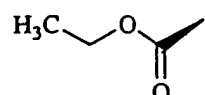
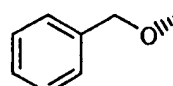
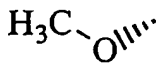
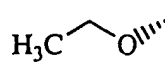
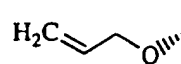
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-60		N	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 308
1-61		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 363[M+H]
1-62		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 363[M+H]
1-63		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 308 [M+H] <sup>+</sup>
1-64		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 308[M+H] <sup>+</sup>
1-65		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 342
1-66		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 266
1-67		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 280
1-68		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 292

表 1 (続き)

実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-69		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 310
1-70		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 294
1-71		CH	H	2HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 388
1-72		CH	H	2HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 388
1-73		CH	H	2HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 368
1-74		CH	H	2HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 368
1-75		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 412
1-76		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 344
1-77		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 378
1-78		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 385
1-79		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 397
1-80		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 401

表 1 (続き)

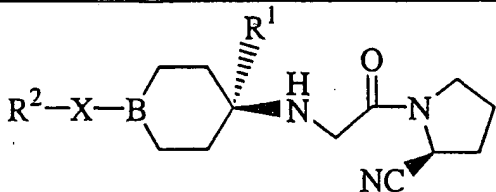
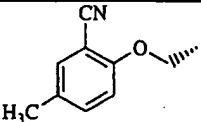
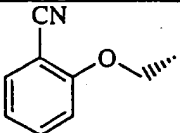
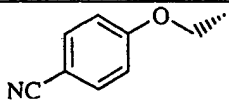
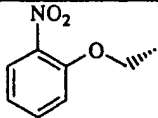
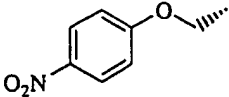
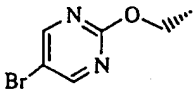
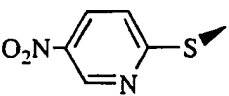
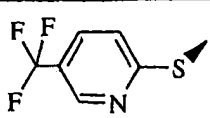
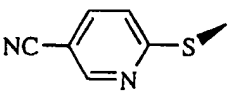
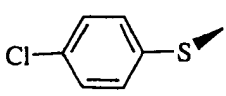
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-81		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 381
1-82		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 367
1-83		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 367
1-84		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 387
1-85		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 387
1-86		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 423
1-87		CH	H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 390 [M+H] <sup>+</sup>
1-88		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 413 [M+H] <sup>+</sup>
1-89		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 370 [M+H] <sup>+</sup>
1-90		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 378 [M+H] <sup>+</sup>

表 1 (続き)

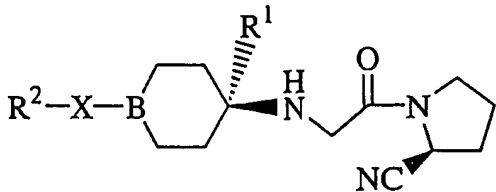
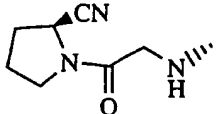
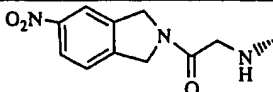
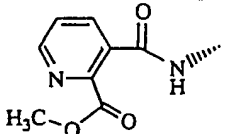
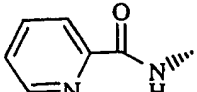
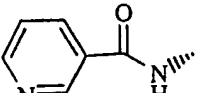
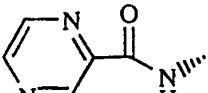
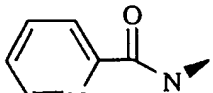
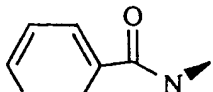
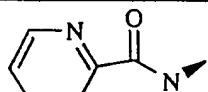
					
実施例 番号	R²-X-	B	R¹	塩	物性値など
1-91		CH	H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 387 [M+H]⁺
1-92		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 455[M+H]⁺
1-93		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 414 [M+H]⁺
1-94		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 370[M+H]⁺
1-95		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 370[M+H]⁺
1-96		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 371[M+H]⁺
1-97		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 370[M+H]⁺
1-98		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 370[M+H]⁺
1-99		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 371[M+H]⁺

表 1 (続き)

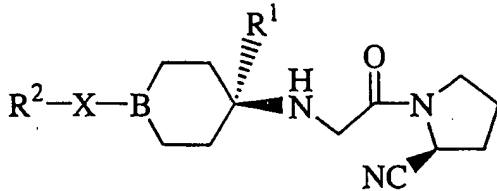
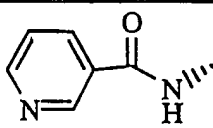
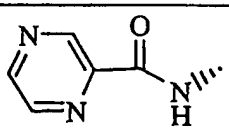
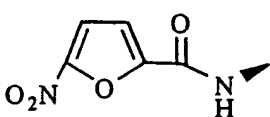
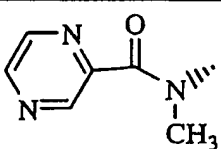
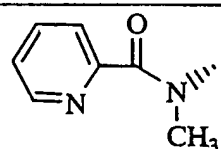
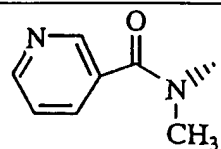
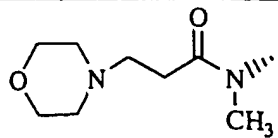
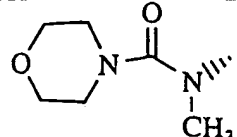
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-100		CH	CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 386[M+H] <sup>+</sup>
1-101		CH	CH <sub>2</sub> OH	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 387[M+H] <sup>+</sup>
1-102		CH	CH <sub>2</sub> OH	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 420[M+H] <sup>+</sup>
1-103		CH	H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 371 [M+H] <sup>+</sup>
1-104		CH	H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 370 [M+H] <sup>+</sup>
1-105		CH	H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 370 [M+H] <sup>+</sup>
1-106		CH	H	2HCl	未精製粉末 MS・APCI(m/z): 406 [M+H] <sup>+</sup>
1-107		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 378 [M+H] <sup>+</sup>

表 1 (続き)

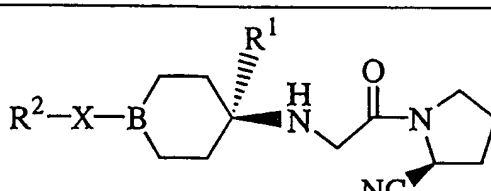
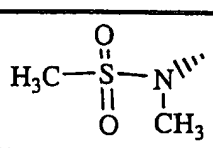
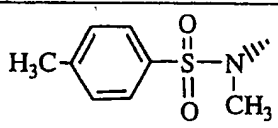
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-108		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 343 [M+H] <sup>+</sup>
1-109		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 419 [M+H] <sup>+</sup>



表 2

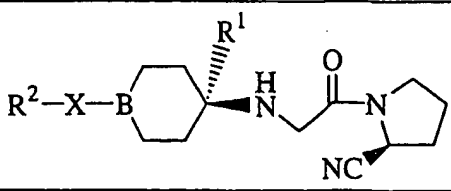
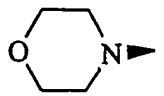
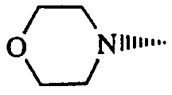
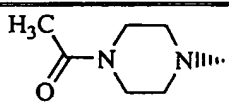
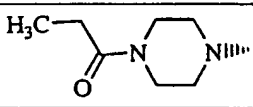
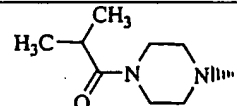
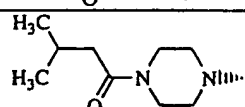
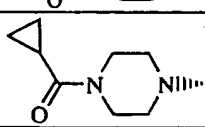
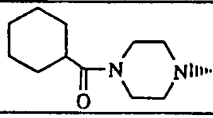
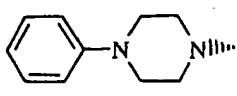
					
実施例 番号	R²-X-	B	R¹	塩	物性値など
2-1		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z):335
2-2		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z):335
2-3		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z):376
2-4		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z):390
2-5		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z):404
2-6		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z):418
2-7		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z):402
2-8		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z):444
2-9		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z):410

表 3

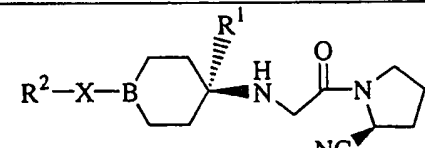
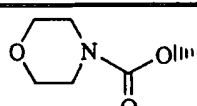
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
3		CH	H	HCl	無色結晶 融点: 213°C~(分解)

表 4

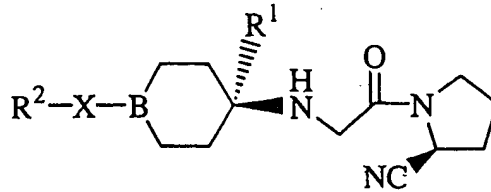
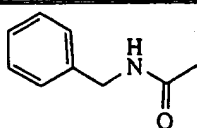
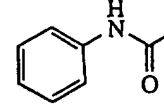
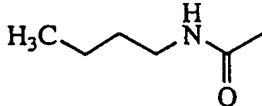
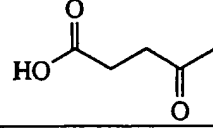
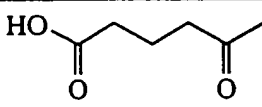
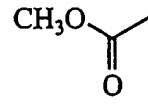
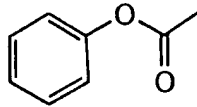
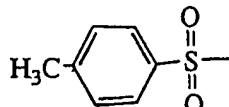
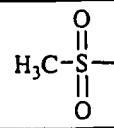
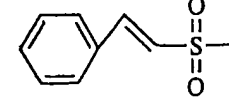
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
4-1		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 370 [M+H] <sup>+</sup>
4-2		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 356 [M+H] <sup>+</sup>
4-3		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 336 [M+H] <sup>+</sup>
4-4		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 337 [M+H] <sup>+</sup>
4-5		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 351 [M+H] <sup>+</sup>
4-6		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 295 [M+H] <sup>+</sup>
4-7		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 357 [M+H] <sup>+</sup>
4-8		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 391 [M+H] <sup>+</sup>
4-9		N	H	HCl	無色結晶 融点: 95-98°C
4-10		N	H	HCl	褐色粉末 MS・APCI(m/z): 403 [M+H] <sup>+</sup>

表 4 (続き)

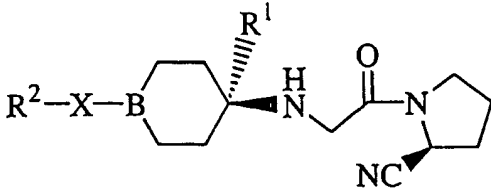
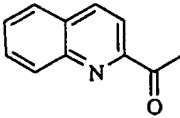
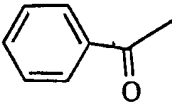
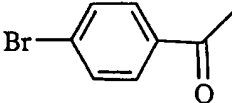
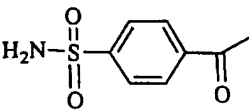
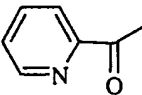
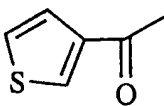
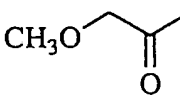
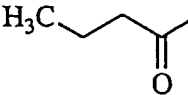
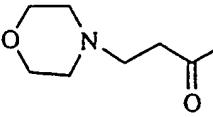
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
4-11		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 392 [M+H] <sup>+</sup>
4-12		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 341 [M+H] <sup>+</sup>
4-13		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 419 [M+H] <sup>+</sup>
4-14		N	H	フリ ー 体	無色結晶 融点: 135-140°C MS・APCI(m/z): 420 [M+H] <sup>+</sup>
4-15		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 342 [M+H] <sup>+</sup>
4-16		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 347 [M+H] <sup>+</sup>
4-17		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 309 [M+H] <sup>+</sup>
4-18		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 307 [M+H] <sup>+</sup>
4-19		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 378 [M+H] <sup>+</sup>

表 5

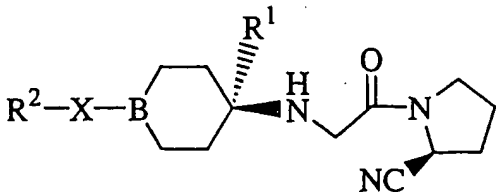
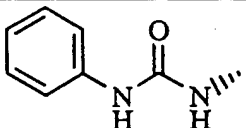
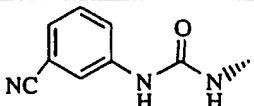
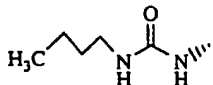
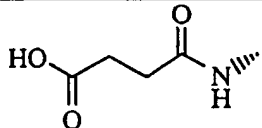
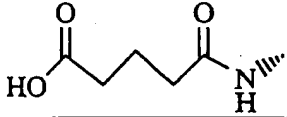
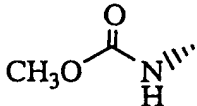
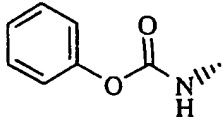
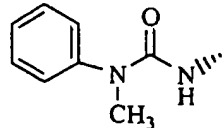
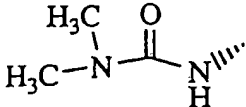
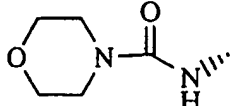
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
5-1		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 370 [M+H] <sup>+</sup>
5-2		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 395 [M+H] <sup>+</sup>
5-3		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 350 [M+H] <sup>+</sup>
5-4		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): (ESI) 351 [M+H]
5-5		CH	H	HCl	褐色粉末 MS・APCI(m/z): (ESI) 363 [M-H]
5-6		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 309 [M+H] <sup>+</sup>
5-7		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 371 [M+H] <sup>+</sup>
5-8		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 384 [M+H] <sup>+</sup>
5-9		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 322 [M+H] <sup>+</sup>
5-10		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 364 [M+H] <sup>+</sup>

表 5 (続き)

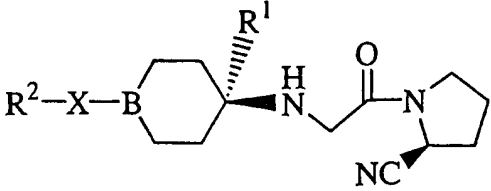
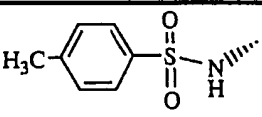
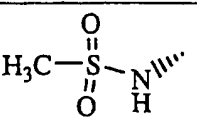
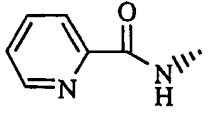
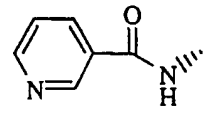
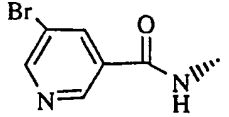
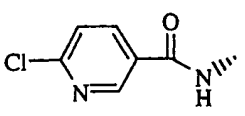
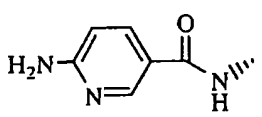
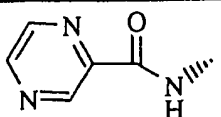
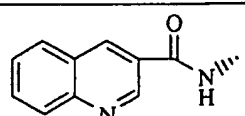
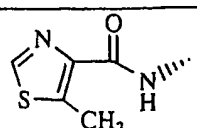
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
5-11		CH	H	HCl	褐色粉末 MS・APCI(m/z): 405 [M+H] <sup>+</sup>
5-12		CH	H	HCl	褐色粉末 MS・APCI(m/z): 329 [M+H] <sup>+</sup>
5-13		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 356 [M+H] <sup>+</sup>
5-14		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 356[M+H] <sup>+</sup>
5-15		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 434, 436[M+H] <sup>+</sup>
5-16		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 390[M+H] <sup>+</sup>
5-17		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 371[M+H] <sup>+</sup>
5-18		CH	H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 357 [M;H] <sup>+</sup>
5-19		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 406[M+H] <sup>+</sup>
5-20		CH	H	HCl	褐色粉末 MS・APCI(m/z): 376[M+H] <sup>+</sup>

表 5 (続き)

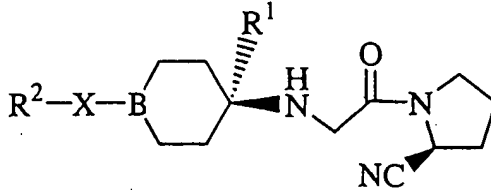
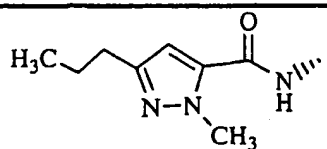
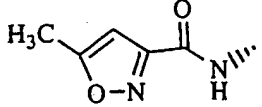
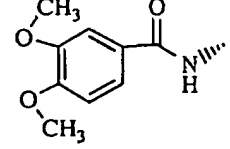
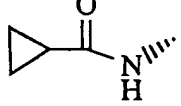
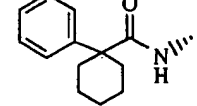
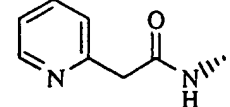
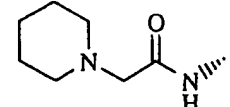
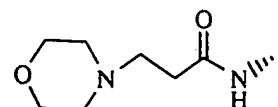
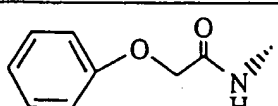
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
5-21		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 401[M+H] <sup>+</sup>
5-22		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 360 [M+H] <sup>+</sup>
5-23		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 415[M+H] <sup>+</sup>
5-24		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 319[M+H] <sup>+</sup>
5-25		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 437[M+H] <sup>+</sup>
5-26		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 370 [M+H] <sup>+</sup>
5-27		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 376 [M+H] <sup>+</sup>
5-28		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 392 [M+H] <sup>+</sup>
5-29		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 385 [M+H] <sup>+</sup>

表 5 (続き)

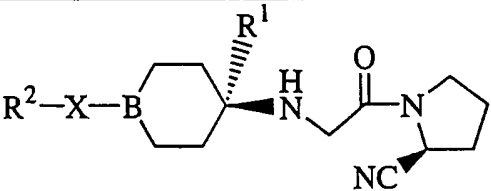
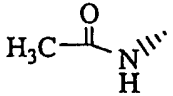
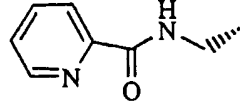
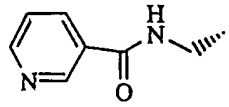
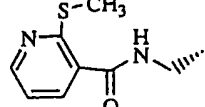
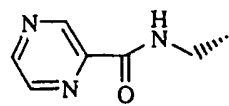
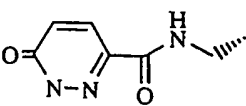
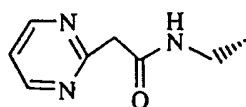
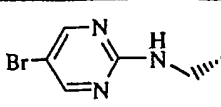
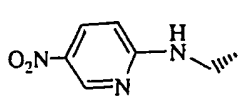
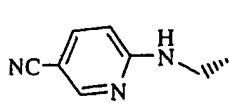
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
5-30		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 293 [M+H] <sup>+</sup>
5-31		CH	H	2HCl	無色アモルファス MS・APCI(m/z): 370[M+H] <sup>+</sup>
5-32		CH	H	2HCl	無色アモルファス MS・APCI(m/z): 370[M+H] <sup>+</sup>
5-33		CH	H	2HCl	無色アモルファス MS・APCI(m/z): 416[M+H] <sup>+</sup>
5-34		CH	H	HCl	無色アモルファス MS・APCI(m/z): 371[M+H] <sup>+</sup>
5-35		CH	H	HCl	無色アモルファス MS・APCI(m/z): 387[M+H] <sup>+</sup>
5-36		CH	H	HCl	無色アモルファス MS・APCI(m/z): 385[M+H] <sup>+</sup>
5-37		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 421[M+H] <sup>+</sup>
5-38		CH	H	2HCl	無色アモルファス MS・APCI(m/z): 387[M+H] <sup>+</sup>
5-39		CH	H	2HCl	無色アモルファス MS・APCI(m/z): 367[M+H] <sup>+</sup>



表 6

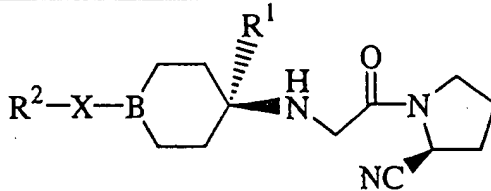
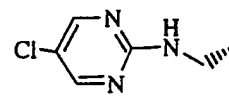
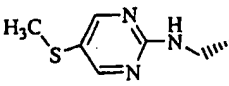
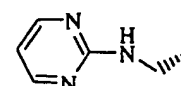
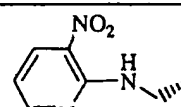
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
6-1		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 377 [M+H] <sup>+</sup>
6-2		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 389 [M+H] <sup>+</sup>
6-3		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 343 [M+H] <sup>+</sup>
6-4		CH	H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 387 [M+H] <sup>+</sup>

表 7

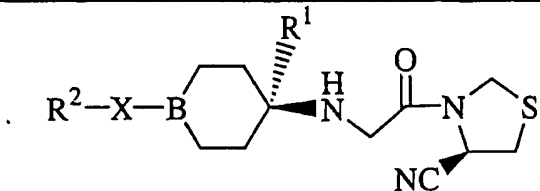
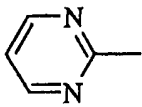
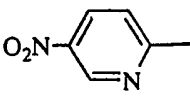
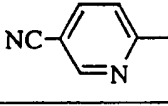
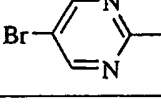
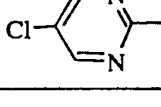
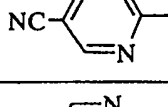
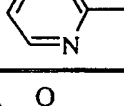
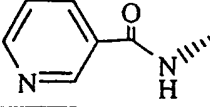
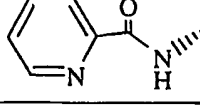
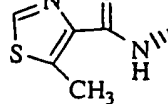
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
7-1		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 333[M+H] <sup>+</sup>
7-2		N	H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 377[M+H] <sup>+</sup>
7-3		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 357[M+H] <sup>+</sup>
7-4		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z):411 (M+H) <sup>+</sup>
7-5		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z):367 (M+H) <sup>+</sup>
7-6		N	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z):371 [M+H] <sup>+</sup>
7-7		N	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z):347 [M+H] <sup>+</sup>
7-8		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z):374 [M+H] <sup>+</sup>
7-9		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z):374 [M+H] <sup>+</sup>
7-10		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z):394 [M+H] <sup>+</sup>

表 8

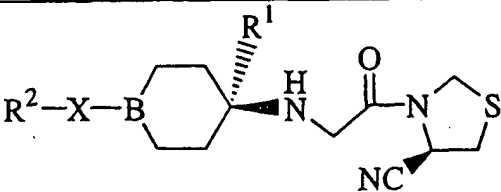
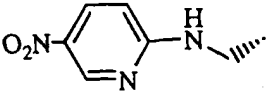
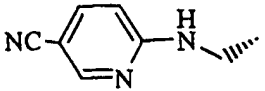
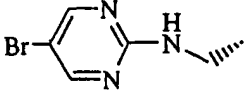
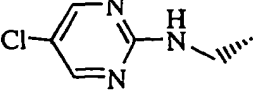
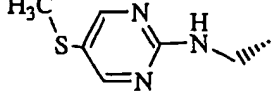
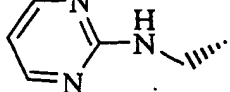
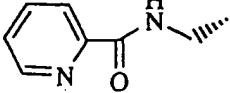
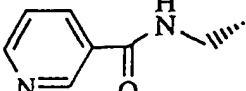
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
8-1		CH	H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 405 [M+H] <sup>+</sup>
8-2		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 385 [M+H] <sup>+</sup>
8-3		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 439 [M+H] <sup>+</sup>
8-4		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 395 [M+H] <sup>+</sup>
8-5		CH	H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 407 [M+H] <sup>+</sup>
8-6		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 361 [M+H] <sup>+</sup>
8-7		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 388 [M+H] <sup>+</sup>
8-8		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 388 [M+H] <sup>+</sup>

表 9

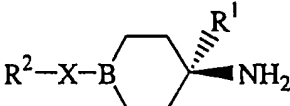
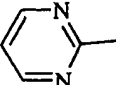
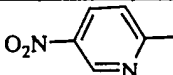
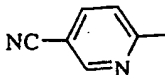
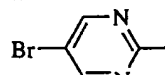
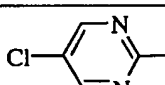
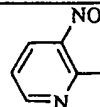
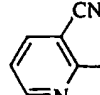
					
参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
7-1		N	H	フリー 体	無色結晶 融点: 76-79°C
7-2		N	H	2HCl	無色結晶 融点: 251-256°C
7-3		N	H	フリー 体	無色結晶 融点: 68-71°C
7-4		N	H	フリー 体	無色結晶 融点: 113-115°C
7-5		N	H	フリー 体	無色結晶 融点: 54-56°C
7-6		N	H	フリー 体	黄色油状 MS・APCI(m/z): 223 [M+H] <sup>+</sup>
7-7		N	H	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z): 203 [M+H] <sup>+</sup>

表 9(続き)

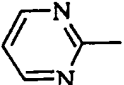
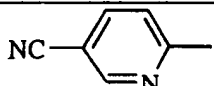
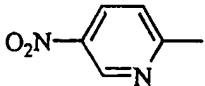
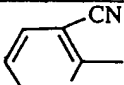
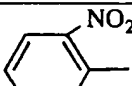
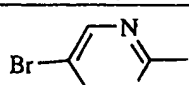
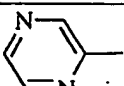
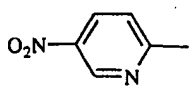
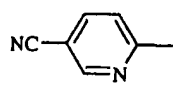
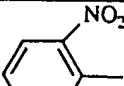
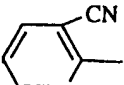
$\text{R}^2\text{-X-B} \begin{array}{c} \diagup \text{R}^1 \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{array}$					
参考例 番号	$\text{R}^2\text{-X-}$	B	$\text{R}^1$	塩	物性値など
8-1		N	Me	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z): 193 [M+H] <sup>+</sup>
8-2		N	Me	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z): 217 [M+H] <sup>+</sup>
8-3		N	Me	フリ 一体	黄色粉末 MS・APCI (m/z): 237 [M+H] <sup>+</sup>
8-4		N	Me	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z): 217 [M+H] <sup>+</sup>
8-5		N	Me	フリ 一体	黄色粉末 MS・APCI (m/z): 237 [M+H] <sup>+</sup>
8-6		N	Me	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z): 271, 273 [M+H] <sup>+</sup>
8-7		N	Me	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z): 193 [M+H] <sup>+</sup>
8-8		N	CH <sub>2</sub> OMe	フリ 一体	黄色粉末 MS・APCI (m/z): 267[M+H] <sup>+</sup>
8-9		N	CH <sub>2</sub> OMe	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI (m/z): 247[M+H] <sup>+</sup>
8-10		N	CH <sub>2</sub> OMe	フリ 一体	黄色液体 MS・APCI (m/z): 267[M+H] <sup>+</sup>
8-11		N	CH <sub>2</sub> OMe	フリ 一体	無色液体 MS・APCI (m/z): 247[M+H] <sup>+</sup>

表 9(続き)

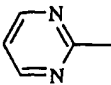
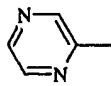
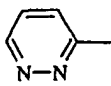
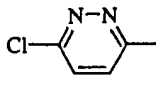
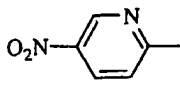

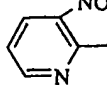
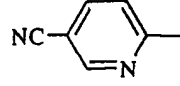
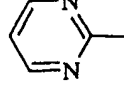
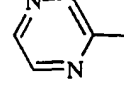
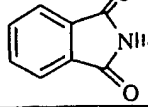
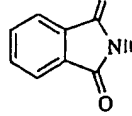
参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
8-12		N	CH <sub>2</sub> OMe	フリ 一体	無色液体 MS・APCI(m/z): 223[M+H] <sup>+</sup>
8-13		N	CH <sub>2</sub> OMe	フリ 一体	無色液体 MS・APCI(m/z): 223[M+H] <sup>+</sup>
8-14		N	CH <sub>2</sub> OMe	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 223[M+H] <sup>+</sup>
8-15		N	CH <sub>2</sub> OMe	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 257 [M+H] <sup>+</sup>
8-16		N	CH <sub>2</sub> OH	フリ 一体	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 235 [M+H] <sup>+</sup>
8-17		N	CH <sub>2</sub> OH	フリ 一体	無色油状物 MS・APCI(m/z): 233 [M+H] <sup>+</sup>
8-18		N	CH <sub>2</sub> OH	フリ 一体	黄色油状物 MS・APCI(m/z): 253 [M+H] <sup>+</sup>
8-19		N	CH <sub>2</sub> OH	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 233[M+H] <sup>+</sup>
8-20		N	CH <sub>2</sub> OH	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 209[M+H] <sup>+</sup>
8-21		N	CH <sub>2</sub> OH	フリ 一体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 209[M+H] <sup>+</sup>
8-22		CH	CH <sub>2</sub> OH	HCl	無色固体 融点: 265-267°C
8-23		CH	H	HCl	無色固体 融点: > 300°C MS・APCI(m/z): 245 [M+H] <sup>+</sup>

表 9(続き)

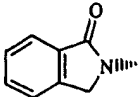
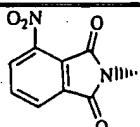
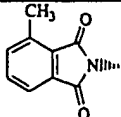
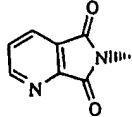
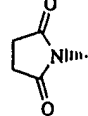
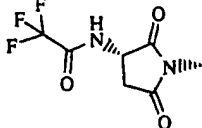
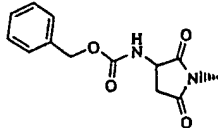
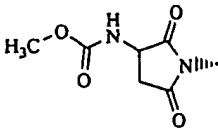
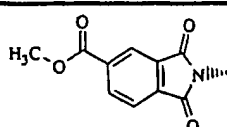
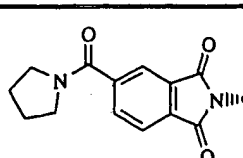
参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
8-24		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 231 [M+H] <sup>+</sup>
8-25		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 290 [M+H] <sup>+</sup>
8-26		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 259 [M+H] <sup>+</sup>
8-27		CH	H	2HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 246 [M+H] <sup>+</sup>
8-28		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 197 [M+H] <sup>+</sup>
8-29		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 308 [M+H] <sup>+</sup>
8-30		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 346 [M+H] <sup>+</sup>
8-31		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 270 [M+H] <sup>+</sup>
8-32		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 303 [M+H] <sup>+</sup>
8-33		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 342 [M+H] <sup>+</sup>

表 9(続き)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
8-34		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 356 [M+H] <sup>+</sup>
8-35		CH	H	フリー 体	無色結晶 融点: 181-184°C MS・APCI(m/z): 218 [M+H] <sup>+</sup>
8-36		CH	H	フリー 体	微褐色油状物 MS・APCI(m/z): 206 [M+H] <sup>+</sup>
8-37		CH	H	2HCl	淡褐色結晶 融点: >300°C MS・APCI(m/z): 169[M+H]
8-38		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 185[M+H]
8-39		CH	H	2HCl	無色結晶 融点: >300°C MS・APCI(m/z): 217[M+H]
8-41		CH	H	フリー 体	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 234 [M+H] <sup>+</sup>
8-42		CH	H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 217[M+H] <sup>+</sup>
8-43		CH	H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 228[M+H] <sup>+</sup>
8-44		CH	H	フリー 体	無色油状物 MS・APCI(m/z): 244[M+H] <sup>+</sup>
8-45		CH	Me	2HCl	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 183 [M+H] <sup>+</sup>



表 9(続き)

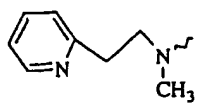
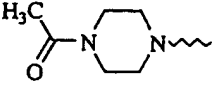
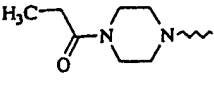
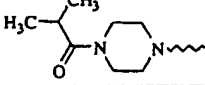
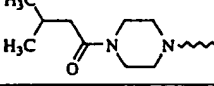
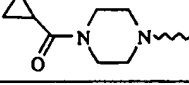
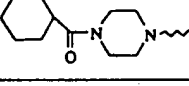
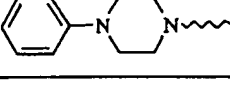
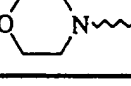
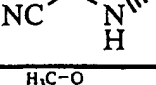
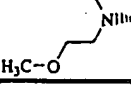

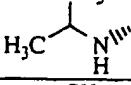
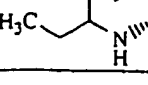
参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
8-46		CH	Me	3HCl	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 248 [M+H] <sup>+</sup>
8-47		CH	Me		
8-48		CH	Me		
8-49		CH	Me		
8-50		CH	Me		
8-51		CH	Me		
8-52		CH	Me		
8-53		CH	Me		
8-54		CH	Me	2HCl	
8-55		CH	Me	フリー 体	油状
8-56		CH	Me	フリー 体	油状
8-57		CH	Me	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 257
8-58		CH	Me	フリー 体	精製粉末 MS・APCI(m/z): 271
8-59		CH	Me	フリー 体	精製油状 MS・APCI(m/z): 285

表 10

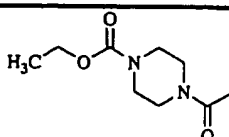
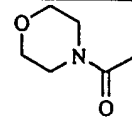
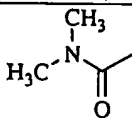
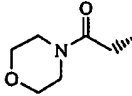
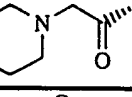
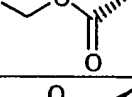
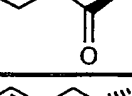
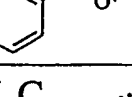
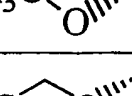
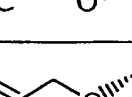
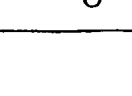
$\text{R}^2\text{-X-B} \begin{array}{c} \text{---} \text{NH}_2 \\ \text{---} \text{R}^1 \end{array}$					
参考例 番号	$\text{R}^2\text{-X-}$	B	$\text{R}^1$	塩	物性値など
9-1		N	H	フ リ 一 体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 285
9-2		N	H	フ リ 一 体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 214
9-3		N	H	フ リ 一 体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 172
9-4		CH	H	フ リ 一 体	
9-5		CH	H	フ リ 一 体	
9-6		CH	H	HCl	
9-7		CH	H	HCl	
9-8		CH	H	フ リ 一 体	油状 MS・APCI (m/z) : 268
9-9		CH	H	フ リ 一 体	油状 MS・APCI (m/z) : 130
9-10		CH	H	フ リ 一 体	油状 MS・APCI (m/z) : 144
9-11		CH	H	フ リ 一 体	油状 MS・APCI (m/z) : 156

表 10 (続き)

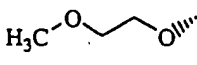
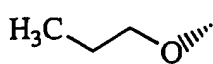
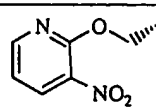
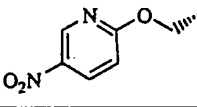
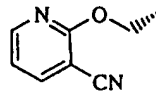
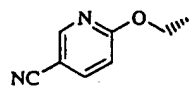
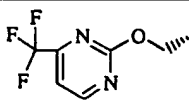
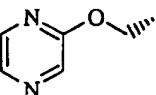
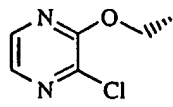
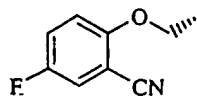
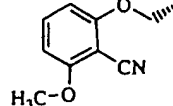
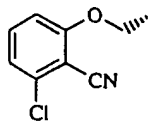
参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
9-12		CH	H	フ リ 一 体	油状 MS・APCI (m/z): 174
9-13		CH	H	フ リ 一 体	油状 MS・APCI (m/z): 158
9-14		CH	H	フ リ 一 体	黄色結晶 融点: 89-90°C MS・APCI (m/z): 252
9-15		CH	H	フ リ 一 体	淡黄色結晶 融点: 133-134°C MS・APCI (m/z): 252
9-16		CH	H	フ リ 一 体	無色結晶 融点: 64-65°C MS・APCI (m/z): 232
9-17		CH	H	フ リ 一 体	無色結晶 融点: 124-126°C MS・APCI (m/z): 232
9-18		CH	H	フ リ 一 体	黄色結晶 融点: 46-49°C MS・APCI (m/z): 276
9-19		CH	H	フ リ 一 体	無色結晶 融点: 57-59°C MS・APCI (m/z): 208
9-20		CH	H	フ リ 一 体	淡黄色油状物 MS・APCI (m/z): 242 and 244
9-21		CH	H	フ リ 一 体	淡黄色結晶 融点: 115-116°C MS・APCI (m/z): 249
9-22		CH	H	フ リ 一 体	無色結晶 融点: 111-112°C MS・APCI (m/z): 261
9-23		CH	H	フ リ 一 体	無色結晶 融点: 121-122°C MS・APCI (m/z): 265 and 267

表 10 (続き)

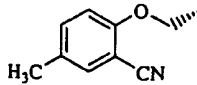
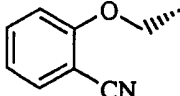
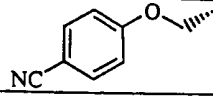
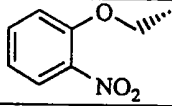
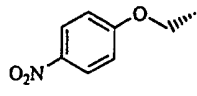
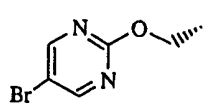
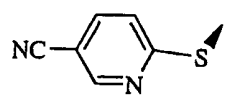
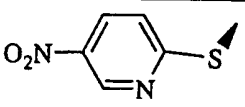
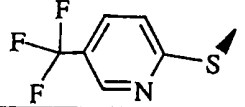
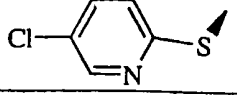
参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
9-24		CH	H	フ リ 一 体	黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 245
9-25		CH	H	フ リ 一 体	黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 231
9-26		CH	H	フ リ 一 体	黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 231
9-27		CH	H	フ リ 一 体	黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 251
9-28		CH	H	フ リ 一 体	黄色結晶 融点 : 86-87°C MS・APCI (m/z) : 251
9-29		CH	H	フ リ 一 体	無色結晶 融点 : 126-127°C MS・APCI (m/z) : 286 and 288
9-30		CH	H	フ リ 一 体	無色結晶 融点 : 325-326°C (分 解)
9-31		CH	H	HCl	黄色結晶 融点 : 328-329°C (分 解)
9-32		CH	H	HCl	黄色結晶 融点 : 292-294°C
9-33		CH	H	HCl	無色結晶 融点 : 239-240°C

表 11

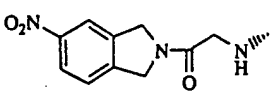
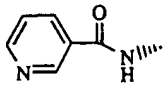
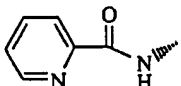
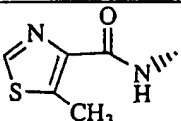
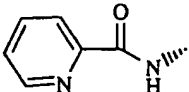
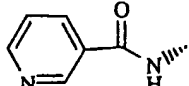
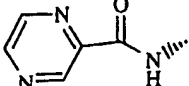
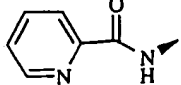
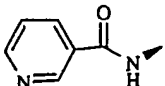
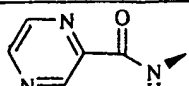
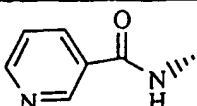
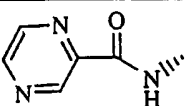
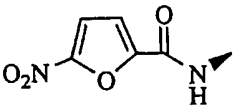
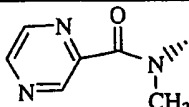
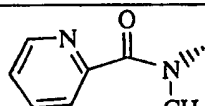
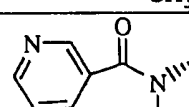
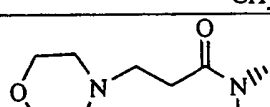
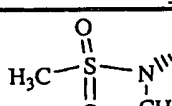
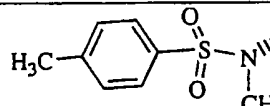
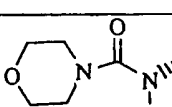
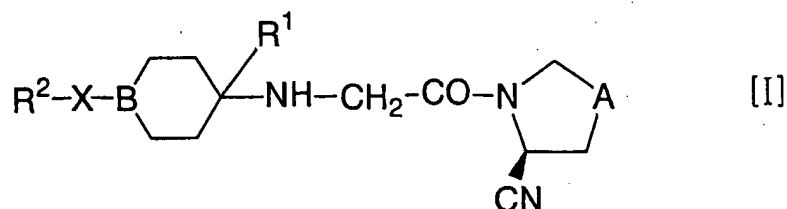
$R^2-X-B \begin{array}{c} \diagup R^1 \\ \diagdown NH_2 \end{array}$					
参考例 番号	$R^2-X-$	B	$R^1$	塩	物性値など
10-1		CH	H	フリ ー 体	黄色油状物 MS・APCI (m/z): 319 [M+H] <sup>+</sup>
10-2		CH	H	2HCl	無色結晶 融点: 250-253°C
10-3		CH	H	2HCl	無色結晶 融点: > 300°C MS・APCI (m/z): 220 [M+H] <sup>+</sup>
10-4		CH	H	2HCl	無色結晶 融点: 277-278°C
10-5		CH	Me	フリ ー 体	無色液体 MS・APCI (m/z): 235 [M+H] <sup>+</sup>
10-6		CH	Me	フリ ー 体	無色結晶 融点: 137-140°C
10-7		CH	Me	フリ ー 体	無色結晶 融点: 126-128°C
10-8		CH	Me	フリ ー 体	無色液体 MS・APCI (m/z): 234 [M+H] <sup>+</sup>
10-9		CH	Me	フリ ー 体	無色液体 MS・APCI (m/z): 234 [M+H] <sup>+</sup>
10-10		CH	Me	フリ ー 体	無色結晶 融点: 97-99°C
10-11		CH	CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色固体 MS・APCI (m/z): 250 [M+H] <sup>+</sup>

表 11 (続き)

参考例 番号	R <sup>2</sup> - X -	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
10-12		CH	CH <sub>2</sub> OH	HCl	無色固体 MS・APCI (m/z) : 251 [M+H] <sup>+</sup>
10-13		CH	CH <sub>2</sub> OH	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 284 [M+H] <sup>+</sup>
10-14		CH	H	フリ ー 体	無色結晶 融点 : 60-62°C
10-15		CH	H	フリ ー 体	無色結晶 融点 : 73-75°C
10-16		CH	H	フリ ー 体	無色結晶 融点 : 82-83°C
10-17		CH	H	フリ ー 体	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 270 [M+H] <sup>+</sup>
10-18		CH	H	フリ ー 体	無色結晶 融点 : 72-73°C
10-19		CH	H	フリ ー 体	無色結晶 融点 : 91-94°C
10-20		CH	H	フリ ー 体	無色結晶 融点 : 97-99°C

## 請求の範囲

## 1. 一般式 [I]



5 式中の記号は、以下の意味を有する；

A :  $-\text{CH}_2-$  又は  $-\text{S}-$ 、

B : CH 又は N、

R<sup>1</sup> : H、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基、

10 X : 単結合手、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、

$-\text{Alk}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、

$-\text{COO}-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 、

$-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ 、

$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)-$  又は  $-\text{NHCH}_2-$ 、

15 上記 X の各定義において右端に記載した結合手は B との結合手を表す、

R<sup>3</sup> : 水素原子又は低級アルキル基、

Alk : 低級アルキレン基、

R<sup>2</sup> : 以下の (1)、(2) および (3) から選択される基；

(1) 置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が

20 (i) 単環もしくは二環式炭化水素基又は

(ii) 単環もしくは二環式複素環基である基；

(2) 置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される同一

または異なる 1~2 個の置換基で置換されたアミノ基；及

び

25 (3) 低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アル

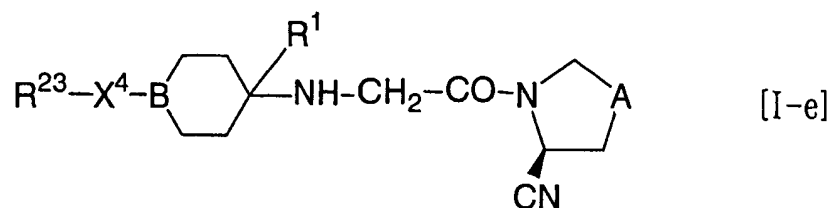
コキシ基、低級アルケニル基、低級アルコキシ置換低級ア

ルキル基、フェノキシ基、フェノキシ置換低級アルキル基  
又はフェニル低級アルケニル基、

但し、Xが単結合手るとき $R^2$ は上記(1)及び(2)から選択される  
基であり、また、Xが $-CO-$ のとき、BはNである、

5    で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

2.    一般式 [I-e]



式中の記号は、以下の意味を有する；

A： $-CH_2-$ 又は $-S-$ 、

10

B：CH又はN、

$R^1$ ：H、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は  
低級アルコキシ低級アルキル基、

$X^4$ ：単結合手、 $-Alk-CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-Alk-O-$ 、

$-O-CH_2-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-$ 、 $-COO-$ 、

15

$-CON(R^3)-$ 、 $-Alk-CON(R^3)-$ 、

$-CON(R^3)CH_2-$ 、 $-Alk-CON(R^3)CH_2-$ 、

$-COCH_2N(R^3)-$ 、 $-SO_2N(R^3)-$ 又は $-NHCH_2-$ 、

上記Xの各定義において右端に記載した結合手はBとの結合手を表す、

$R^3$ ：水素原子又は低級アルキル基、

20

Alk：低級アルキレン基、

$R^{23}$ ：以下の(1)および(2)から選択される基；

(1) 置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が

(i) 単環もしくは二環式炭化水素基又は

(ii) 単環もしくは二環式複素環基である基；及び

25

(2) 置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される同一

又は異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基、



で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

3.  $R^2$ が、以下の(1)、(2)および(3)から選択される基である

請求の範囲第1項記載の化合物。

- (1) 以下のA群置換基から選択される同一又は異なる1～3個の置換基を有  
5 していてもよい環式基であって該環式基部分が(i)単環もしくは二環式炭化  
水素基又は

(i i) 単環もしくは二環式複素環基である基；

(2) 「シアノ基、低級アルコキシ基、フェニル基および含窒素単環式6員芳  
香族複素環基から選択される基で置換されていてもよい低級アルキル基」から

- 10 選択される

同一又は異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基；及び

(3) 低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級  
アルケニル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、フェノキシ基、フェノキ  
シ置換低級アルキル基又はフェニル低級アルケニル基。

- 15 A群置換基：

ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、オキソ基、低級アルキル基、  
低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級  
アルコキシカルボニルアミノ基、低級シクロアルカノイル基、ハロ低級アルキ  
ル基、ハロ低級アルキルカルボニル基、含窒素単環式5～6員脂肪族複素環基  
20 置換カルボニル基、含窒素単環式6員芳香族複素環基、単環式アリール基、単  
環式アリール基置換アリール低級アルキルカルボニルアミノ基、低級アルキル  
チオ基およびアミノスルホニル基。

4.  $R^2$ が、置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が以下の

- (i)、(i i) 及び (i i i) から選択される基である請求の範囲第1項記載  
25 の化合物。

(i) 炭素数3～7の単環式炭化水素基、

(i i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子を  
含む単環式複素環基、および

(i i i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子

を含み、5～7員環が2個縮合してなる二環式複素環基。

5.  $R^2$ が、同一又は異なる1～3個の置換基を有していてもよい環式基であって、該環式基部分が、

- フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロ  
5 プロピル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキ  
ソラニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル  
基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾ  
リル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル  
基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、  
10 ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリ  
ジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テト  
ラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、パー  
ヒドロチアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、  
インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリ  
15 ル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキサリル基、ベンゾチエニル基、ベン  
ゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジ  
ヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、  
キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロ  
マニル基、ナフチリジニル基、  
20 およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基から選択される基である、  
請求の範囲第4項記載の化合物。

6.  $R^2$ が、置換基を有していてもよい環式基であって、該環式基部分が、  
フェニル基、シクロヘキシル基、シクロプロピル基、ピロリジニル基、イミダ  
ゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル  
25 基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チエニル基、チアゾリ  
ル基、イソチアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、  
チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジ  
ニル基、イソインドリニル基、インドリニル基、チアゾロピリジル基、ピロロ  
ピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、ベンゾキサゾリル基、キノリル基、

イソキノリル基、キナゾリニル基、イソインドリル基、インドリル基、  
およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基から選択される基である、  
請求の範囲第5項記載の化合物。

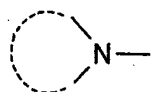
7.  $R^2$ が、置換基を有していてもよい環式基であって、該環式基部分が、  
5 ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、インドリニル基、イソイン  
ドリニル基及びチアゾロピリジル基から選択される基である、請求の範囲第6  
項記載の化合物。

8.  $R^2$ が下記A' 群置換基から選択される同一又は異なる1～3個の置換  
基を有していてもよい環式基であって該環式基が、ピペリジル基、ピペラジニ  
10 ル基、モルホリニル基、インドリニル基、イソインドリニル基及びチアゾロピ  
リジル基から選択される基である請求の範囲第3項～第7項のいずれか1項記  
載の化合物。

A' 群置換基：

- オキソ基、低級アルカノイル基、低級シクロアルカノイル基、低級アルコキシ  
15 カルボニル基および含窒素脂肪族複素環式基置換カルボニル基。

9. BがCHであり、Xが単結合手であり、 $R^2$ が式



- で表される(1)置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素  
複素環基、又は(2)置換又は非置換低級アルキル基から選択される1～2個  
の置換基で置換されたアミノ基である、請求の範囲第2項～第8項のいずれか  
20 1項記載の化合物。

10. BがCHであり、Xが単結合手であり、Aが $-CH_2-$ であり、 $R^1$ が  
水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第2項記載の化合物。

11. BがCHであり、Xが単結合手であり、Aが $-CH_2-$ であり、 $R^1$ が  
水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第3項記載の化合物。

- 25 12. BがCHであり、Xが単結合手であり、Aが $-CH_2-$ であり、 $R^1$ が  
水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第4項記載の化合物。

13. BがCHであり、Xが単結合手であり、Aが $-CH_2-$ であり、 $R^1$ が

水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第 5 項記載の化合物。

14. BがCHであり、Xが単結合手であり、Aが $-CH_2-$ であり、 $R^1$ が水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第 6 項記載の化合物。

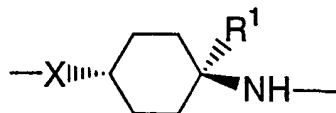
15. BがCHであり、Xが単結合手であり、Aが $-CH_2-$ であり、 $R^1$ が水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第 7 項記載の化合物。

16. BがCHであり、Xが単結合手であり、Aが $-CH_2-$ であり、 $R^1$ が水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第 8 項記載の化合物。

17. BがCHであり、Xが単結合手であり、Aが $-CH_2-$ であり、 $R^1$ が水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第 9 項記載の化合物。

10 18. BがCHであり、Xが単結合手であり、Aが $-S-$ であり、 $R^1$ が水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第 2 項記載の化合物。

19. BがCHであり、かつ、下記部分構造



15 を有する請求の範囲第 1 項～第 18 項のいずれか 1 項記載の化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

20. 以下よりなる群から選択される化合物またはその薬理的に許容しうる塩：

(S) - 2 - シアノ - 1 - { t - 4 - ( 4 - アセチル - 1 - ピペラジニル ) - 1 - メチル - r - 1 - シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン；

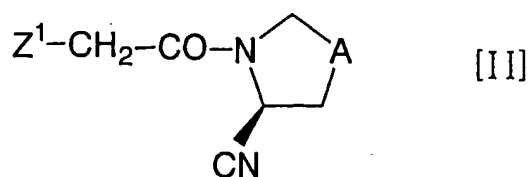
20 (S) - 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 1, 3 - ジオキソ - 2 - イソインドリニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン；

(S) - 2 - シアノ - 1 - ( トランス - 4 - モルホリノシクロヘキシルアミノ ) アセチルピロリジン；および

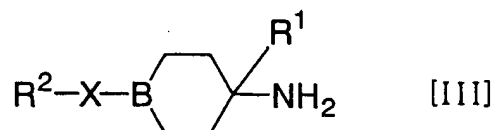
25 (S) - 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( チアゾロ [ 5, 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン。

21. 一般式 [ I I ]

107



式中、Aは $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{S}-$ を表し、 $\text{Z}^1$ は反応性残基を表す、  
で示される化合物と、一般式 [III]



5 式中、各記号は、以下の意味を有する；

A： $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{S}-$ 、

B：CH又はN、

$\text{R}^1$ ：H、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基、

10 X：単結合手、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、  
 $-\text{Alk}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、  
 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 、  
 $-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ 、  
 $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)-$ 又は $-\text{NHCH}_2-$ 、

15 上記Xの各定義において右端に記載した結合手はBとの結合手を表す、

$\text{R}^3$ ：水素原子又は低級アルキル基、

Alk：低級アルキレン基、

$\text{R}^2$ ：以下の(1)、(2)および(3)から選択される基；

(1) 置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が

20

(i) 単環もしくは二環式炭化水素基又は

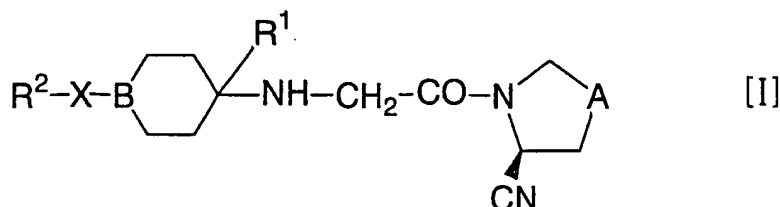
(ii) 単環もしくは二環式複素環基である基；

(2) 置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される同一  
または異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基；及  
び

(3) 低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、フェノキシ基、フェノキシ置換低級アルキル基又はフェニル低級アルケニル基、

5 但し、 $X$ が単結合手のとき $R^2$ は上記(1)及び(2)から選択される  
基であり、また、 $X$ が $-CO-$ のとき、 $B$ は $N$ である、

で示される化合物又はその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一般式〔I〕



10 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、A及びBは前記と同一意味を有する、

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩の製法。

22. 請求の範囲第1項～第20項のいずれか1項に記載の化合物を用いて、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ活性を阻害する方法。

23. 請求の範囲第1項～第20項のいずれか1項に記載の化合物の有効量を、患者に投与することからなる疾患の治療又は予防方法。

24. 該疾患が、ジペプチジルペプチダーゼ I V 活性の阻害により病態の改善が見込まれる疾患である請求の範囲第 23 項記載の治療又は予防方法。

25. 該疾患が、糖尿病である請求の範囲第23項記載の治療又は予防方法。

26. 該疾患が、2型糖尿病である請求の範囲第23項記載の治療又は予防  
20 方法。

27. 請求の範囲第1項～第20項のいずれか1項に記載の化合物の、ジベプチジルペプチダーゼⅣ阻害薬としての使用。

28. 請求の範囲第1項～第20項のいずれか1項に記載の化合物の医薬活性成分としての使用。

25 29. 請求の範囲第1項～第20項のいずれか1項に記載の化合物の、医薬  
の製造のための使用。

30. 該医薬が、ジペプチジルペプチダーゼ I V 活性の阻害により病態の改善が見込まれる疾患の治療又は予防のための医薬である請求の範囲第 28 項又は第 29 項記載の使用。
31. 該医薬が、糖尿病の治療又は予防のための医薬である請求の範囲第 28 項又は第 29 項記載の使用。
32. 該医薬が、2 型糖尿病の治療又は予防のための医薬である請求の範囲第 28 項又は第 29 項記載の使用。
33. 請求の範囲第 1 項～第 20 項のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。
34. ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬である請求の範囲第 33 項記載の医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08802

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/16, 401/14, 403/12, 403/14, 471/04, 513/04, 413/12, 413/14, 401/12, 405/12, 417/12, 409/14, 417/14, A61K31/437, 31/454, 31/506, 31/4545, 31/497, 31/501, 31/4035,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/16, 401/14, 403/12, 403/14, 471/04, 513/04, 413/12, 413/14, 401/12, 405/12, 417/12, 409/14, 417/14, A61K31/437, 31/454, 31/506, 31/4545, 31/497, 31/501, 31/4035,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6110949 A (Novartis AG), 29 August, 2000 (29.08.00), the whole document (Family: none)	1-21, 29-34
A	US 6011155 A (Novartis AG), 04 January, 2000 (04.01.00), the whole document & US 6124305 A	1-21, 29-34

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
01 November, 2001 (01.11.01)

Date of mailing of the international search report  
13 November, 2001 (13.11.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08802

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22-28  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 22-28 relate to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08802

Continuation of A.

31/401, 31/4439, 31/4178, 31/4025, 31/5377, 31/496, 31/4709, 31/427, 31/422, 31/423,  
31/426, 31/517, A61P43/00, A61P3/10

Continuation of B.

31/401, 31/4439, 31/4178, 31/4025, 31/5377, 31/496, 31/4709, 31/427, 31/422, 31/423,  
31/426, 31/517

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/08802

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl. C07D207/16, 401/14, 403/12, 403/14, 471/04, 513/04, 413/12, 413/14, 401/12, 405/12, 417/12, 409/14, 417/14, A61K31/437, 31/454, 31/506, 31/4545, 31/497, 31/501, 31/4035,

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl. C07D207/16, 401/14, 403/12, 403/14, 471/04, 513/04, 413/12, 413/14, 401/12, 405/12, 417/12, 409/14, 417/14, A61K31/437, 31/454, 31/506, 31/4545, 31/497, 31/501, 31/4035,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 6110949 A (Novartis AG) 29. 8月. 2000 (29. 08. 00) 文献全体 (ファミリーなし)	1-21, 29-34
A	US 6011155 A (Novartis AG) 4. 1月. 2000 (04. 01. 00) 文献全体 & US 6124305 A	1-21, 29-34

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 11. 01

国際調査報告の発送日

13.11.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22-28 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲22-28の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## A. の続き

31/401, 31/4439, 31/4178, 31/4025, 31/5377, 31/496, 31/4709, 31/427, 31/422, 31/423, 31/426, 31/517, A61P43/00, A61P3/10

## B. の続き

31/401, 31/4439, 31/4178, 31/4025, 31/5377, 31/496, 31/4709, 31/427, 31/422, 31/423, 31/426, 31/517

訂正版

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 4 月 18 日 (18.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/30890 A1

(51) 国際特許分類: C07D 207/16, 401/14, 403/12, 403/14, 471/04, 513/04, 413/12, 413/14, 401/12, 405/12, 417/12, 409/14, 417/14, A61K 31/437, 31/454, 31/506, 31/4545, 31/497, 31/501, 31/4035, 31/401, 31/4439, 31/4178, 31/4025, 31/5377, 31/496, 31/4709, 31/427, 31/422, 31/423, 31/426, 31/517, A61P 43/00, 3/10

志木市柏町2丁目16番19号 Saitama (JP). 松本 健 (MATSUMOTO, Takeshi) [JP/JP]; 〒336-0011 埼玉県さいたま市高砂3-3-10-1203 Saitama (JP). 荒川健司 (ARAKAWA, Kenji) [JP/JP]; 〒336-0909 埼玉県さいたま市瀬ヶ崎2-3-2-211 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/08802

(74) 代理人: 弁理士 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 10 月 5 日 (05.10.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, SG, SI, SK, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-308528 2000 年 10 月 6 日 (06.10.2000) JP  
特願2000-312562 2000 年 10 月 12 日 (12.10.2000) JP  
特願2001-099251 2001 年 3 月 30 日 (30.03.2001) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8505 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号 Osaka (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および

(48) この訂正版の公開日: 2002 年 5 月 16 日

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安田公助 (YASUDA, Kosuke) [JP/JP]; 〒369-0121 埼玉県北足立郡吹上町富士見4-14-24 Saitama (JP). 森本啓氏 (MORIMOTO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒331-0043 埼玉県さいたま市大成町4-750-2-606 Saitama (JP). 河南三郎 (KAWANAMI, Saburo) [JP/JP]; 〒336-0024 埼玉県さいたま市根岸2-10-10 Saitama (JP). 彦田匡毅 (HIKOTA, Masataka) [JP/JP]; 〒353-0007 埼玉県

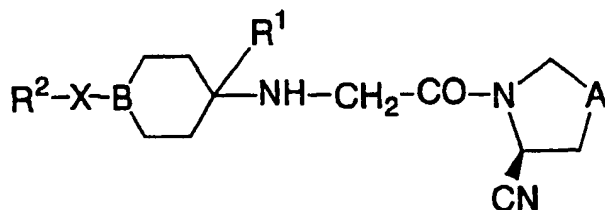
(15) 訂正情報:  
PCTガゼット セクションIIの No.20/2002 (2002 年 5 月 16 日)を参照

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NITROGENOUS FIVE-MEMBERED RING COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 含窒素五員環化合物

WO 02/30890 A1



[I]

-O-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-, -S-, -COO-, -CON(R<sup>3</sup>)-, -Alk-CON(R<sup>3</sup>)-, -CON(R<sup>3</sup>)CH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub>-, or the like; R<sup>3</sup> is H or lower alkyl; Alk is lower alkylene; and R<sup>2</sup> is an optionally substituted cyclic group, substituted amino, or the like, with the proviso that when X is CO-, B is N.

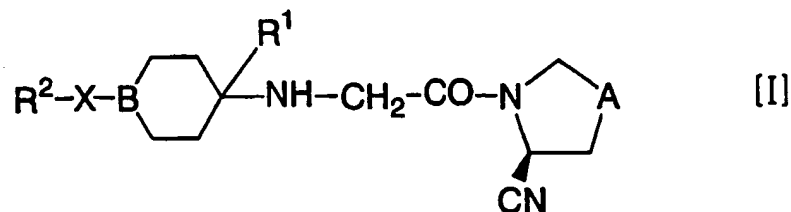
(57) Abstract: Aliphatic nitrogenous five-membered ring compounds of the general formula [I], or pharmacologically acceptable salts thereof: [I] wherein A is CH<sub>2</sub>- or S-; B is CH or N; R<sup>1</sup> is H, lower alkyl, or the like; X is a single bond, -CO-, -Alk-CO-, -COCH<sub>2</sub>-, -Alk-O-,

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、次式 [I] :



式中の記号は、以下の意味を有する ;

A : -CH<sub>2</sub>-又は-S-

B : CH又はN、

R<sup>1</sup> : H、低級アルキル基など、

X : 単結合手、-CO-、-Alk-CO-、-COCH<sub>2</sub>-、  
-Alk-O-、-O-CH<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-、-S-、  
-COO-、-CON(R<sup>3</sup>)-、-Alk-CON(R<sup>3</sup>)-、  
-CON(R<sup>3</sup>)CH<sub>2</sub>-、-NHCH<sub>2</sub>-など、

R<sup>3</sup> : 水素原子又は低級アルキル基、

Alk : 低級アルキレン基、

R<sup>2</sup> : (1) 置換されていてもよい環式基、

(2) 置換アミノ基など、

但し、Xが-CO-のとき、BはNである、

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩を提供する。

This Page Blank (uspto)





US006849622B2

(12) **United States Patent**  
Yasuda et al.

(10) **Patent No.:** US 6,849,622 B2  
(45) **Date of Patent:** Feb. 1, 2005

(54) **ALIPHATIC NITROGENOUS  
FIVE-MEMBERED RING COMPOUNDS**

6,107,317 A 8/2000 Villhauer  
6,110,949 A 8/2000 Villhauer  
6,432,969 B1 8/2002 Villhauer

(75) **Inventors:** Kosuke Yasuda, Saitama (JP); Hiroshi Morimoto, Saitama (JP); Saburo Kawanami, Saitama (JP); Masataka Hikota, Shiki (JP); Takeshi Matsumoto, Saitama (JP); Kenji Arakawa, Saitama (JP)

**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

WO WO 98/19998 5/1998  
WO WO 00/34241 6/2000  
WO WO 01/96295 A2 12/2001  
WO WO 02/051836 A1 7/2002

(73) **Assignee:** Tanabe Seiyaku Co., Ltd., Osaka (JP)

**OTHER PUBLICATIONS**

(\*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

Augustyns, K., et al., The Unique Properties of Dipeptidyl-peptidase IV (DPP IV / CD 26) and the Therapeutic Potential of DPP IV Inhibitors, *Current Medicinal Chemistry*, pp. 311-327 (1999).

(21) **Appl. No.:** 10/398,486

(22) **PCT Filed:** Oct. 5, 2001

(86) **PCT No.:** PCT/JP01/08803

§ 371 (c)(1),  
(2), (4) **Date:** Apr. 4, 2003

(87) **PCT Pub. No.:** WO02/30891

**PCT Pub. Date:** Apr. 18, 2002

(65) **Prior Publication Data**

US 2004/0063935 A1 Apr. 1, 2004

(30) **Foreign Application Priority Data**

Oct. 6, 2000	(JP)	2000-308528
Oct. 12, 2000	(JP)	2000-312562
Mar. 30, 2001	(JP)	2001-099251

(51) **Int. Cl.<sup>7</sup>** ..... A61K 31/4439; C07D 207/16

(52) **U.S. Cl.** ..... 514/217.08; 514/269; 514/274;  
514/365; 514/422; 514/300; 514/301; 514/342;  
514/339; 514/340; 514/343; 514/330; 514/327;  
514/307; 514/414; 514/254.01; 514/253.01;  
514/255.01; 514/255.05; 514/372; 514/237.2;  
514/233.5; 514/235.8; 544/349; 544/365;  
544/121; 544/122; 544/124; 544/129; 544/141;  
544/142; 544/143; 544/60; 544/295; 544/296;  
544/300; 546/114; 546/113; 546/141; 546/146;  
546/187; 546/194; 546/208

(58) **Field of Search** ..... 548/538, 529,  
548/525, 526, 200; 514/365, 422, 269,  
274

(56) **References Cited**

**U.S. PATENT DOCUMENTS**

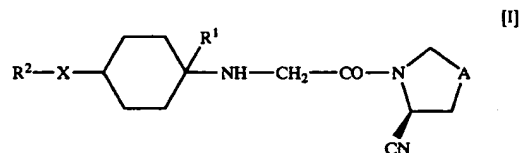
6,011,155 A 1/2000 Villhauer

**16 Claims, No Drawings**

*Primary Examiner*—Rita Desai  
*Assistant Examiner*—Robert Shiao  
(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett & Dunner, L.L.P.

(57) **ABSTRACT**

The present invention is to provide an aliphatic nitrogen-containing 5-membered ring compound represented by the formula [I]:



wherein

A represents —CH<sub>2</sub>— or —S—,

R<sup>1</sup> represents hydrogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy lower alkyl group or a lower alkoxy lower alkyl group,

X represents —N(R<sup>3</sup>)—, —O— or —CO—, where R<sup>3</sup> represents hydrogen atom or a lower alkyl group, and

R<sup>2</sup> represents (1) a cyclic group which may be substituted, or (2) an amino group which may be substituted,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a method for preparing the above-mentioned compound and a pharmaceutical composition comprising the above-mentioned compound as an effective ingredient.

1

# ALIPHATIC NITROGENOUS FIVE-MEMBERED RING COMPOUNDS

## TECHNICAL FIELD

The present invention relates to a novel aliphatic nitrogen-containing 5-membered ring compound having superior dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) inhibitory action that is useful as a pharmaceutical.

## BACKGROUND ART

Dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) is a kind of serine protease that specifically hydrolyzes a dipeptide of Xaa-Pro or Xaa-Ala (where Xaa may be any amino acid) from the N terminus of a polypeptide chain.

There are various reports regarding the role of DPP-IV (also called as CD26) in the body and its relationship with diseases (Holst, et al., Diabetes, Vol. 47, pp. 1663-1670, 1998; Augustyns, et al., Current Medicinal Chemistry, Vol. 6, pp. 311-327, 1999; Meester, et al., Immunol. Today, Vol. 20, pp. 367-375, 1999; and, Fleicher, et al., Immunol. Today, Vol. 15, pp. 180-184, 1994).

GLP-1 (glucagon-like peptide 1) is a peptide hormone that mainly acts in the pancreas after being secreted from the lower small intestine after meals, and primarily has the function of amplifying glucose-induced insulin secretion. In addition, there are several reports suggesting that GLP-1 has an appetite-suppressing action. DPP-IV hydrolyzes GLP-1, forming an inactive or antagonistic peptide.

Substances that inhibit the enzyme activity of DPP-IV enhance the insulin secretion response to oral glucose loading by enhancing the action of intrinsic GLP-1, thereby improving impaired glucose tolerance.

Consequently, DPP-IV inhibitors are considered to be useful for the prophylaxis and treatment of diabetes (particularly type 2 diabetes), etc. Also, they are expected to be effective for the prophylaxis and treatment of other diseases induced or exacerbated by impaired glucose tolerance (including hyperglycemia (such as postprandial hyperglycemia), hyperinsulinemia, diabetes complications (such as renal disorder and neurological disorder), lipid metabolism disorder and obesity, etc.).

Moreover, DPP-IV inhibitors are also expected to be effective for the prophylaxis and treatment of diseases that are to be improved by enhancing the appetite-suppressing action of GLP-1 (including overeating and obesity, etc.).

Also, DPP-IV (CD26) present on the surface of T cells is strongly upregulated following T cell activation, and plays an important role in the activation and proliferation of T cells. T cell activity is known to be suppressed when DPP-IV (CD26) is blocked by antibodies or inhibitory substances. Also, there has been an interest in the correlation between this enzyme and the pathological state in collagen metabolism disorders and diseases associated with abnormal immunity. For example, the DPP-IV (CD26) positive rate of peripheral blood T cells is elevated in rheumatoid patients, and high levels of DPP-IV activity have been detected in the urine of nephritis patients. Moreover, DPP-IV (CD26) is also thought to play an important role in the entry of HIV into lymphocytes.

Consequently, substances that inhibit DPP-IV (CD26) are expected to demonstrate prophylactic and therapeutic effects against diseases including autoimmune diseases (such as arthritis and rheumatoid arthritis), osteoporosis, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and rejections of transplanted organs and tissues.

2

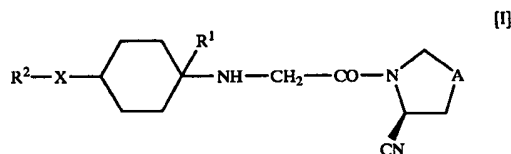
On the other hand, as compounds having DPP-IV inhibitory action, there are described 2-cyanopyrrolidine derivatives having DPP-IV inhibitory action in International Patent Laid-Open Publications Nos. WO98/19998 and WO00/34241.

The present invention provides a novel aliphatic nitrogen-containing 5-membered ring compound having an excellent DPP-IV inhibitory action.

## DISCLOSURE OF THE INVENTION

As a result of earnest research to solve the above problems, the present inventors found a novel aliphatic nitrogen-containing 5-membered ring compound having DPP-IV inhibitory action, thereby accomplished the present invention.

Namely, the present invention relates to an aliphatic nitrogen-containing 5-membered ring compound represented by the formula [I]:



wherein

A represents  $-\text{CH}_2-$  or  $-\text{S}-$ ,

$\text{R}^1$  represents hydrogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy lower alkyl group or a lower alkoxy lower alkyl group,

X represents  $-\text{N}(\text{R}^3)-$ ,  $-\text{O}-$  or  $-\text{CO}-$ , where  $\text{R}^3$  represents hydrogen atom or a lower alkyl group, and

$\text{R}^2$  represents (1) a cyclic group which may be substituted, where the cyclic group portion is

(i) a monocyclic, bicyclic or tricyclic hydrocarbon group, or

(ii) a monocyclic, bicyclic or tricyclic hetero-cyclic group, or (2) an amino group which may be substituted,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

## BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

Although optical isomers based on an asymmetric carbon can be present in the objective compound [I] of the present invention, the present invention includes any of these optical isomers as well as mixtures thereof. In addition, although isomers (cis form or trans form) are also present based on the relative positions of substituents with respect to the standard plane of a cyclic group, the present invention also includes any of these isomers as well as mixtures thereof.

In the present invention, examples of a lower alkyl group, a lower alkylthio group, a lower alkylsulfonyl group, a lower alkoxy group and a lower alkylamino group include linear or branched groups having 1 to 6 carbon atoms, and particularly those having 1 to 4 carbon atoms. And, examples of a lower alkanoyl group and a lower alkanoylamino group include linear or branched groups having 2 to 7 carbon atoms, and particularly those having 2 to 5 carbon atoms. Examples of a lower cycloalkyl group and lower cycloalkenyl group include those having 3 to 8 carbon atoms, and particularly 3 to 6 carbon atoms. Examples of a lower alkylene group include linear or branched groups having 1 to 6 carbon atoms, and particularly 1 to 4 carbon atoms.

3

Examples of a lower alkenyl group and lower alkenylene group include those having 2 to 7 carbon atoms, and particularly 2 to 5 carbon atoms. Further, examples of a halogen atom include fluorine, chlorine, bromine and iodine.

In the objective compound [I] of the present invention, examples of hydrogen atom or a lower alkyl group represented by R<sup>3</sup> include hydrogen atom, methyl group, etc. Among them, hydrogen atom is more preferred.

In the compound [I] of the present invention, examples of "hydrogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy lower alkyl group or lower alkoxy lower alkyl group" represented by R<sup>1</sup> include hydrogen atom, methyl group, hydroxymethyl group and methoxymethyl group. Among them, hydrogen atom is preferred.

In the compound [I] of the present invention, a cyclic group portion of "a cyclic group which may be substituted" represented by R<sup>2</sup> includes

- (i) a monocyclic, bicyclic or tricyclic hydrocarbon group and
- (ii) a monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclic group.

Such monocyclic, bicyclic or tricyclic hydrocarbon groups include those having 3 to 15 carbon atoms, which may be partially or completely saturated.

Monocyclic hydrocarbon groups include those having 3 to 7 carbon atoms, examples of which include phenyl group, cyclohexyl group, cyclopentyl group, cyclobutyl group, cyclopropyl group, etc.

Bicyclic hydrocarbon groups include those having 9 to 11 carbon atoms, examples of which include an indanyl group, an indenyl group, a naphthyl group, a tetrahydronaphthyl group and partially or completely saturated cyclic groups thereof, etc.

Tricyclic hydrocarbon groups include those having 12 to 15 carbon atoms, examples of which include a fluorenyl group, an anthryl group, a phenanthryl group and partially or completely saturated cyclic groups thereof, etc.

Monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclic groups include a monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclic group containing 1 to 4 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, which may be partially or completely saturated.

Monocyclic heterocyclic groups include a heterocyclic group containing 1 or 2 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom and comprising of a saturated or unsaturated 5- to 7-membered ring, examples of which include: pyrrolidinyl group, an imidazolidinyl group, a pyrazolidinyl group, an oxolanyl group, a thiolanyl group, a pyrrolinyl group, an imidazoliny group, a pyrazoliny group, a pyrrolyl group, an imidazolyl group, a pyrazolyl group, a triazolyl group, a tetrazolyl group, a furyl group, an oxazolyl group, an isoxazolyl group, an oxadiazolyl group, a thienyl group, a thiazolyl group, an isothiazolyl group, a thiadiazolyl group, a piperidyl group, a piperazinyl group, a morpholinyl group, a thiomorpholinyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, a pyrazinyl group, a pyridazinyl group, a pyranyl group, a tetrahydropyridyl group, a dihydroazepinyl group, a perhydroazepinyl group, a perhydrothiazepinyl group and partially or completely saturated cyclic groups thereof, etc.

Bicyclic heterocyclic groups include a heterocyclic group containing 1 to 3 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom and comprising two saturated or unsaturated 5- to 7-membered rings being fused, examples of which include: an indoliny group, an isoindoliny group, an indolyl group, an indazolyl group, an isoindolyl group, a benzimidazolyl group, a benzothiazolyl group, a benzoxazolyl group, a benzodioxolanyl group, a benzothienyl group, a benzofuryl group, a thienopyridyl

4

group, a thiazolopyridyl group, a pyrrolopyridyl group, a dihydropyrrolopyridyl group, a quinolyl group, an isoquinolyl group, a quinoxaliny group, a quinazoliny group, a phthalazinyl group, a cinnoliny group, a chromanyl group, an isochromanyl group, a naphthyridiny group and partially or completely saturated cyclic groups thereof, etc.

Tricyclic heterocyclic groups include a heterocyclic group containing 1 to 4 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom and comprising three saturated or unsaturated 5- to 7-membered rings being fused, examples of which include: a benzoxalanopyrimidinyl group, a  $\beta$ -carboliny group, a carbazolyl group, a phenothiazinyl group, a phenoxazinyl group and partially or completely saturated cyclic groups thereof, etc.

Among these cyclic groups (monocyclic, bicyclic or tricyclic hydrocarbon groups or monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclic groups),

- "(i) a monocyclic hydrocarbon group having 3 to 7 carbon atoms,

- (ii) a bicyclic hydrocarbon groups having 9 to 11 carbon atoms,

- (iii) a monocyclic heterocyclic group containing 1 or 2 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, or

- (iv) a bicyclic heterocyclic group containing 1 to 3 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom and comprising two 5- to 7-membered rings being fused" is preferred, examples of which include: "phenyl group, cyclohexyl group, cyclopentyl group, cyclobutyl group, cyclopropyl group, an indanyl group, an indenyl group, a naphthyl group, tetrahydronaphthyl, a pyrrolidinyl group, an imidazolidinyl group, a pyrazolidinyl group, an oxolanyl group, a thiolanyl group, a pyrrolinyl group, an imidazoliny group, a pyrazoliny group, a triazolyl group, a tetrazolyl group, a furyl group, an oxazolyl group, an isoxazolyl group, an oxadiazolyl group, a thienyl group, a thiazolyl group, an isothiazolyl group, a thiadiazolyl group, a piperidyl group, a piperazinyl group, a morpholinyl group, a thiomorpholinyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, a pyrazinyl group, a pyridazinyl group, a pyranyl group, a tetrahydropyridyl group, a dihydropyridazinyl group, a perhydroazepinyl group, a perhydrothiazepinyl group, an indoliny group, an isoindoliny group, an indolyl group, an indazolyl group, an isoindolyl group, a benzimidazolyl group, a benzothiazolyl group, a benzoxazolyl group, a benzodioxolanyl group, a benzothienyl group, a benzofuryl group, a thienopyridyl group, a thiazolopyridyl group, a pyrrolopyridyl group, a dihydropyrrolopyridyl group, a quinolyl group, an isoquinolyl group, a quinoxaliny group, a quinazoliny group, a phthalazinyl group, a cinnoliny group, a chromanyl group, an isochromanyl group, a naphthyridiny group and partially or completely saturated cyclic groups thereof, etc."

Among them, more preferred examples include: "phenyl group, cyclohexyl group, a pyrrolidinyl group, a tetrazolyl group, a furyl group, a thienyl group, a thiazolyl group, a piperidyl group, a piperazinyl group, a morpholinyl group, a thiomorpholinyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, a pyrazinyl group, a pyridazinyl group, a perhydroazepinyl group, an indoliny group, an isoindoliny group, a benzothienyl group, a thienopyridyl group, a pyrrolopyridyl group, a dihydropyrrolopyridyl group, a quinolyl group, an isoquinolyl group, a quinoxaliny group and partially or completely saturated cyclic groups thereof, etc.", and further preferred examples include: "a pyrrolidinyl

group, a piperidyl group, a piperazinyl group, a morpholinyl group, a thiomorpholinyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, an indolinyl group, an isoindolinyl group, a pyrrolopyridyl group, a dihydropyrrolopyridyl group and partially or completely saturated cyclic groups thereof, etc.”

Among them, particularly preferred examples include: “1-pyrrolidinyl group, 1-piperidyl group, 1-piperazinyl group, 4-morpholinyl group, 4-thiomorpholinyl group, 2-pyridyl group, 2-pyrimidinyl group, 2-isoindolinyl group, 1-indolinyl group, 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-2-yl group, etc.”

“A cyclic group (a monocyclic, bicyclic or tricyclic hydrocarbon group or a monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclic group) which may be substituted” represented by R<sup>2</sup> may be unsubstituted or have 1 to 3 substituents which are the same or different.

Substituents in the cyclic group are not particularly limited, and examples of which include substituents selected from the following “substituents of Group A”. Among them, “substituents of Group A” are more preferred.

In the objective compound [I] of the present invention, “an amino group which may be substituted” represented by R<sup>2</sup> may be unsubstituted or may be an amino group having 1 or 2 substituents which are the same or different (a mono- or di-substituted amino group).

Substituents in the amino group are not particularly limited, and examples of which include substituents selected from the following “substituents of Group B”. Among them, “substituents of Group B” are more preferred.

“An amino group which may be substituted” represented by R<sup>2</sup> is preferably a substituted amino group (a mono- or di-substituted amino group), and more specifically “an amino group substituted by 1 or 2 substituents which are the same or different and selected from the group consisting of a lower alkyl group (methyl group, ethyl group, isopropyl group, butyl group, etc.), a lower cycloalkyl group, a lower alkoxy-substituted lower alkyl group, a pyrimidinyl group, a thiazolyl group and a thiadiazolyl group” is preferred. Among them,

- “(i) an amino group di-substituted by substituents which are the same or different and selected from a lower alkyl group (methyl group, ethyl group, isopropyl group, butyl group, etc.), a lower cycloalkyl group and a lower alkoxy-substituted lower alkyl group; or
- (ii) an amino group mono-substituted by a substituent selected from a pyrimidinyl group, a thiazolyl group and a thiadiazolyl group” is more preferred, and “an amino group di-substituted by substituents which are the same or different and selected from a lower alkyl group (methyl group, ethyl group, isopropyl group, butyl group, etc.), a lower cycloalkyl group and a lower alkoxy-substituted lower alkyl group” is particularly preferred.

#### Substituents of Group A

As substituents of Group A, the following substituents are mentioned: a halogen atom (Cl, F, Br, etc.); cyano group; nitro group, oxo group, hydroxy group, carboxy group; oxidyl group; amino group; carbamoyl group; aminosulfonyl group; a lower alkyl group; a lower alkoxy group; a lower alkanoyl group; a lower alkoxycarbonyl group; a lower alkoxy-substituted lower alkanoyl group; a lower alkoxycarbonyl-substituted lower alkoxy group; a lower alkoxycarbonyl-substituted lower alkoxycarbonyl group; a lower alkylthio group; a lower alkylsulfonyl group; a di-lower alkylamino-substituted lower alkoxy group; a di-lower alkylaminocarboxy group; a lower alkyl group substituted by group(s) selected from amino group, carbamoyl group, a halogen atom, hydroxy group, carboxy group,

a lower alkoxy group and a mono- or di-substituted amino group (substituents in the substituted amino group portion are not particularly limited, and examples of which include substituents of Group C mentioned below.); a mono- or di-substituted amino group or a mono- or di-substituted carbamoyl group (substituents in the substituted amino group or substituted carbamoyl group are not particularly limited, and examples of which include substituents of Group C mentioned below.); a substituted or unsubstituted lower cycloalkyl group, a substituted or unsubstituted lower cycloalkyl-CO—, a substituted or unsubstituted lower cycloalkyl-lower alkyl group, a substituted or unsubstituted phenyl group, a substituted or unsubstituted phenyl-O—, a substituted or unsubstituted phenyl-CO—, a substituted or unsubstituted phenyl-lower alkyl group, a substituted or unsubstituted phenyl-O-lower alkyl group, a substituted or unsubstituted phenylsulfonyl group, a substituted or unsubstituted phenyl-lower alkoxy group, a substituted or unsubstituted phenyl-lower alkoxycarbonyl group, a substituted or unsubstituted cycloalkenyl group (a cyclobutenyl group, etc.), a substituted or unsubstituted bicyclic heterocyclic group, a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group, a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-O—, a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-CO—, a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-CO-lower alkyl group, and a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-lower alkyl group (substituents in the substituted lower cycloalkyl group portion, substituted phenyl group portion, substituted lower cycloalkenyl group portion, substituted bicyclic heterocyclic group portion or substituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group portion are not particularly limited, and examples of which include a halogen atom (Cl, F, Br, etc.), cyano group, nitro group, oxo group and substituents in the substituents of Group C mentioned below, etc.

Also, a monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group portion includes a monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group containing 1 or 2 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, and specific examples include a piperidyl group, a piperazinyl group, a morpholinyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, a pyrazinyl group, a pyridazinyl group, a pyrrolidinyl group, an imidazolidinyl group, a pyrazolidinyl group, a pyrrolizyl group, an imidazolyl group, a pyrazolyl group, a thiazolyl group, a thiadiazolyl group, a thienyl group, etc.

Also, a bicyclic heterocyclic group portion includes a bicyclic heterocyclic group containing 1 to 3 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom and comprising two 5- or 6-membered rings being fused, and examples of which include an isoindolinyl group, an indolinyl group, etc.)

Substituents Group A' (Particularly Preferred Substituents of Group A):

As more preferable substituents of Group A, the following substituents are mentioned: a halogen atom (Cl, etc.); cyano group; nitro group; oxo group; carbamoyl group; a lower alkyl group; a lower alkoxy group; a lower alkanoyl group; a lower alkoxycarbonyl group; a lower alkoxy-substituted lower alkyl group, a mono- or di-substituted amino group (a lower cycloalkylcarbonyl-substituted amino group, etc.), a mono- or di-substituted carbamoyl group (a phenyl-substituted carbamoyl group, etc.), a lower cycloalkyl-CO—, a substituted or unsubstituted phenyl group (phenyl group, a halophenyl group, etc.), a substituted or unsubsti-

tuted phenyl-lower alkyl group (a phenyl-lower alkyl group, a halophenyl-lower alkyl group, etc.), a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group (a thienyl group, etc.), a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-O— (a pyrimidinyl group, a halopyrimidinyl group, etc.), and a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-CO— (a pyridylcarbonyl group, a thienylcarbonyl group, etc.). (In the above description, each monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group portion includes a monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group containing 1 or 2 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, and examples of which include a pyridyl group, a pyrimidinyl group, a thienyl group, etc.)

#### Substituents of Group B

As substituents of Group B, the following substituents are mentioned: a lower alkyl group; a lower alkoxy-substituted lower alkyl group; a lower alkoxy-substituted lower alkyl group; a hydroxy lower alkyl group; a carboxy lower alkyl group; a substituted or unsubstituted lower cycloalkyl group, a substituted or unsubstituted lower cycloalkyl-lower alkyl group, a substituted or unsubstituted phenyl group, a substituted or unsubstituted phenyl-lower alkyl group, a substituted or unsubstituted bicyclic hydrocarbon group, a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group, a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-lower alkyl group, and a substituted or unsubstituted bicyclic heterocyclic group-lower alkyl group (substituents in the substituted lower cycloalkyl group portion, substituted phenyl group portion, substituted bicyclic hydrocarbon group portion, substituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group portion or substituted bicyclic heterocyclic group portion are not particularly limited, and examples of which include substituents in the substituents of Group C mentioned below.

A bicyclic hydrocarbon group portion includes a bicyclic hydrocarbon group having 9 to 11 carbon atoms, and examples of which include an indanyl group, etc.

Also, a monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group portion includes a monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group containing 1 or 2 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, and examples of which include a piperidyl group, a piperazinyl group, a morpholinyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, a pyrazinyl group, a pyridazinyl group, a pyrrolidinyl group, an imidazolidinyl group, a pyrazolidinyl group, a pyrrolyl group, an imidazolyl group, a pyrazolyl group, a thiazolyl group, a thiadiazolyl group, a thienyl group, etc.

Also, a bicyclic heterocyclic group portion includes bicyclic heterocyclic group containing 1 to 3 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom and comprising two 5- or 6-membered rings being fused, and examples of which include a benzodioxolanyl group, etc.).

#### Substituents of Group B' (More Preferred Substituents of Group B)

As more preferred substituents of Group B, the following substituents are mentioned: a lower alkyl group (methyl group, ethyl group, isopropyl group, butyl group, etc.), a lower cycloalkyl group, a lower alkoxy-substituted lower alkyl group, a pyrimidinyl group, a thiazolyl group, a thiadiazolyl group.

As particularly preferred substituents of Group B, the following substituents are exemplified:

In case that  $R^2$  is a di-substituted amino group, a lower alkyl group (methyl group, ethyl group, isopropyl group,

butyl group, etc.), a lower cycloalkyl group and a lower alkoxy-substituted lower alkyl group; and in case that  $R^2$  is a mono-substituted amino group, a pyrimidinyl group, a thiazolyl group and a thiadiazolyl group.

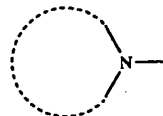
#### Substituents of Group C

As substituents of Group C, the following substituents are mentioned: a lower alkyl group; a hydroxy-lower alkyl group; a lower alkanoyl group; a lower cycloalkylcarbonyl group; a lower alkoxy group; a lower alkoxy-substituted lower alkanoyl group; a di-lower alkyl-substituted carbamoyl group; a di-lower alkylamino-substituted lower alkanoyl group; and a substituted or unsubstituted phenyl group, a substituted or unsubstituted phenyl-O—, a substituted or unsubstituted phenyl-CO—, a substituted or unsubstituted phenyl-lower alkanoyl group, a substituted or unsubstituted phenyl-lower alkyl group, a substituted or unsubstituted phenyl-lower alkoxy group, a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group, a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-O— (a pyridyloxy group, etc.), a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-CO— (a pyridylcarbonyl group, etc.), and a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-substituted amino group (a pyridylamino group, etc.) (substituents in the substituted phenyl group portion or substituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group portion are not particularly limited, and examples of which include a halogen atom (Cl, F, Br, etc.), cyano group, nitro group, oxo group, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a lower alkanoyl group, and a lower alkoxy-substituted lower alkanoyl group, etc.

Also, a monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group portion includes a monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group containing 1 or 2 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, and examples of which include a piperidyl group, a piperazinyl group, a morpholinyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, a pyrazinyl group, a pyridazinyl group, a pyrrolidinyl group, an imidazolidinyl group, a pyrazolidinyl group, a pyrrolyl group, an imidazolyl group, a pyrazolyl group, a thiazolyl group, a thiadiazolyl group, a thienyl group, etc.)

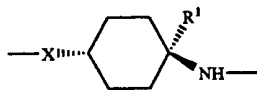
In the objective compound [I] of the present invention, as  $R^2$  when X is  $-N(R^3)-$  or  $-O-$ , a cyclic group which may be substituted may be mentioned as a preferred example.

Also, in the objective compound [I] of the present invention, as  $R^2$  when X is  $-CO-$ , there may be mentioned (1) a monocyclic, bicyclic or tricyclic nitrogen-containing heterocyclic group which may be substituted or (2) an amino group which may be substituted, represented by the formula:



as preferred examples.

Also, in the objective compound [I] of the present invention, among the two kinds of cis-trans isomers based on a cyclohexyl ring in the structure [I] as a standard plane, a trans-isomeric compound is more preferred from the viewpoint of obtaining higher DPPIV inhibitory activity. That is, among the objective compound [I] of the present invention, a compound having the following partial structure:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof is preferred.

In particular, for a compound in which the group X is  $\text{—CO—}$ , superiority of such trans isomer is remarkable.

As one compound group of the compounds of the present invention, among the compounds [I=9], those in which  $R^2$  is

- (1) a cyclic group which may have 1 to 3 substituents which are the same or different and selected from the substituents of Group A, where the cyclic group portion is (i) a monocyclic, bicyclic or tricyclic hydrocarbon group, or (ii) a monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclic group, or

- (2) an amino group having 1 or 2 substituents which are the same or different and selected from the substituents of Group B can be mentioned. (Compound Group 1)

Also, as other compound groups, among the compounds [I] or the above-mentioned Compound Group 1, the compounds in which  $R^2$  is

- (1) a cyclic group which may be substituted, where the cyclic group portion is selected from the following (i) to (iv):
  - (i) a monocyclic hydrocarbon group having 3 to 7 carbon atoms,
  - (ii) a bicyclic hydrocarbon groups having 9 to 11 carbon atoms,
  - (iii) a monocyclic heterocyclic group containing 1 or 2 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, and
  - (iv) a bicyclic heterocyclic group containing 1 to 3 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom and comprising two 5- to 7-membered rings being fused; or
- (2) a substituted amino group;

can be mentioned (Compound Group 2).

Also, among the above-mentioned Compound Group 2, the compounds in which  $R^2$  is

- (1) a cyclic group which may be substituted wherein the cyclic group portion is a group selected from phenyl group, cyclohexyl group, cyclopentyl group, cyclobutyl group, cyclopropyl group, an indanyl group, an indenyl group, a naphthyl group, tetrahydronaphthyl, a pyrrolidinyl group, an imidazolidinyl group, a pyrazolidinyl group, an oxolanil group, a thiolanyl group, a pyrrolinyl group, an imidazolyl group, a pyrazolyl group, a pyrrolyl group, an imidazolyl group, a pyrazolyl group, a triazolyl group, a tetrazolyl group, a furyl group, an oxazolyl group, an isoxazolyl group, an oxadiazolyl group, a thienyl group, a thiazolyl group, an isothiazolyl group, a thiadiazolyl group, a piperidyl group, a piperazinyl group, a morpholinyl group, a thiomorpholinyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, a pyrazinyl group, a pyridazinyl group, a pyranil group, a tetrahydropyridyl group, a dihydropyridazinyl group, a perhydroazepinyl group, a perhydrothiazepinyl group, an indolinyl group, an isoindolinyl group, an indolyl group, an indazolyl group, an isoindolyl group, a benzimidazolyl group, a benzothiazolyl group, a benzoxazolyl group, a benzodioxolanil group, a benzothienyl group, a benzofuryl group, a thienopyridyl group, a thiazolopyridyl group, a pyrrolopyridyl group, a dihydropyrrolopyridyl group, a quinolyl group, an isoquinolyl group, a quinoxalinyl group, a quinazolinyl group, a phthalazinyl group, a cinnolinyl

group, a chromanyl group, an isochromanyl group, a naphthyridinyl group and partially or completely saturated cyclic groups thereof; or

- (2) a substituted amino group can be mentioned (Compound Group 3).

Also, in Compound Group 3, as more preferred compound group, the compounds in which  $R^2$  is

- (1) a cyclic group which may be substituted, where the cyclic group portion is a group selected from the group consisting of phenyl group, cyclohexyl group, a pyrrolidinyl group, a tetrazolyl group, a furyl group, a thienyl group, a thiazolyl group, a piperidyl group, a piperazinyl group, a morpholinyl group, a thiomorpholinyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, a pyrazinyl group, a pyridazinyl group, a perhydroazepinyl group, an indolinyl group, an isoindolinyl group, a benzothienyl group, a thienopyridyl group, a pyrrolopyridyl group, a dihydropyrrolopyridyl group, a quinolyl group, an isoquinolyl group, a quinoxalinyl group and partially or completely saturated cyclic groups thereof; or

- (2) a substituted amino group can be mentioned (Compound Group 4).

Also, in Compound Group 4, as more preferred compound group, the compounds in which  $R^2$  is

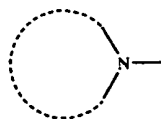
- (1) a cyclic group which may be substituted wherein the cyclic group portion is a group selected from a pyrrolidinyl group, a piperidyl group, a piperazinyl group, a morpholinyl group, a thiomorpholinyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, an indolinyl group, an isoindolinyl group, a pyrrolopyridyl group, a dihydropyrrolopyridyl group and partially or completely saturated cyclic groups thereof; or
- (2) a substituted amino group can be mentioned (Compound Group 5).

Also, among the compounds [I], as another more preferred compound group, the compounds in which  $R^2$  is

- (1) a cyclic group which may have 1 to 3 substituents, which are the same or different, selected from the substituents of Group A', where the cyclic group portion is selected from the group consisting of a pyrrolidinyl group, a piperidyl group, a piperazinyl group, a morpholinyl group, a thiomorpholinyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, an indolinyl group, an isoindolinyl group, a pyrrolopyridyl group, a dihydropyrrolopyridyl group and partially or completely saturated cyclic groups thereof; or
- (2) an amino group substituted by 1 or 2 substituents, which are the same or different, selected from the substituents of Group B' can be mentioned. (Compound Group 6)

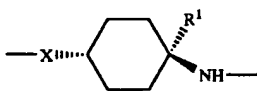
Also, among the compounds [I], or among each of the above-mentioned Compound Groups 1, 2, 3, 4, 5 and 6, a compound group in which, when X is  $\text{—N(R}^3\text{)—}$  or  $\text{—O—}$ ,  $R^2$  is a cyclic group which may be substituted can be mentioned. (Compound Group 7)

Also, among the compounds [I], or among each of the above-mentioned Compound Groups 1, 2, 3, 4, 5 and 6, a group of compounds in which, when X is  $\text{—CO—}$ ,  $R^2$  is (1) a monocyclic, bicyclic or tricyclic nitrogen-containing heterocyclic group which may be substituted or (2) an amino group which may be substituted, represented by the formula:



can be mentioned. (Compound Group 8)

Also, among the compounds [I] or the above-mentioned Compound Groups 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8, as more preferred compound groups,  
 a compound group in which X is —CO— or —O— and A is —CH<sub>2</sub>—;  
 a compound group in which X is —CO— or —O—, A is —CH<sub>2</sub>— and R<sup>1</sup> is hydrogen atom;  
 a compound group in which X is —CO—, A is —CH<sub>2</sub>— and R<sup>1</sup> is hydrogen atom;  
 a compound group in which X is —CO—, A is —CH<sub>2</sub>—, R<sup>1</sup> is hydrogen atom and R<sup>2</sup> is a cyclic group which may be substituted;  
 a compound group in which X is —CO—, A is —CH<sub>2</sub>—, R<sup>1</sup> is hydrogen atom and R<sup>2</sup> is a substituted amino group;  
 a compound group in which X is —CO— or —O— and A is —S—;  
 a group of compounds in which X is —CO— or —O—, A is —S— and R<sup>1</sup> is hydrogen atom;  
 a compound group in which X is —CO—, A is —S— and R<sup>1</sup> is hydrogen atom;  
 a compound group in which X is —CO—, A is —S—, R<sup>1</sup> is hydrogen atom and R<sup>2</sup> is a cyclic group which may be substituted;  
 a compound group in which X is —CO—, A is —S—, R<sup>1</sup> is hydrogen atom and R<sup>2</sup> is a substituted amino group, etc. may be mentioned.  
 Also, in each of the above-mentioned compound groups, as a more preferred compound group, a compound group having the following partial structure:



can be mentioned.

Also, among the compounds [I], the following compounds can be mentioned as examples of preferred compounds;

- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(5-nitro-2-pyridylamino) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(5-cyano-2-pyridyloxy) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(dimethylaminocarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(morpholinocarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(5-bromo-2-pyrimidinyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(5-pyrimidinylaminocarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(N-ethyl-N-methoxyethylaminocarbonyl)cyclohexylamino] acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(N-ethyl-N-isopropylaminocarbonyl)cyclohexylamino] acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(N-methyl-N-butylaminocarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-ylcarbonyl]cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(3-carbamoylpiperidinocarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(3-nitro-2-pyridylamino) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-acetyl piperazin-1-ylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;

- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(2-isoindolinylylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(3-pyridylcarbonyl)piperazin-1-ylcarbonyl]cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(3-thenoyl)piperazin-1-ylcarbonyl]cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-ylcarbonyl]cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(cis-2,6-dimethylmorpholinocarbonyl)cyclohexylamino] acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(5-nitro-2-isoindolinylylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(piperidinocarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-carbamoylpiperidinocarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(1-pyrrolidinylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-ylcarbonyl]cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-propionylpiperazin-1-ylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(1-indolinylylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-2-ylcarbonyl)cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(2-pyrimidinyl)oxy] piperidinocarbonyl]cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy] piperidinocarbonyl]cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(cis-3,5-dimethyl-4-benzylpiperazin-1-ylcarbonyl)cyclohexylamino] acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-cyclohexylcarbonylaminopiperidinocarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(N-phenylcarbamoyl)piperazin-1-ylcarbonyl]cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-ethoxycarbonylpiperazin-1-ylcarbonyl)cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(2-thienyl)piperidinocarbonyl] cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(1,1-dioxoperhydro-1,4-thiazin-4-ylcarbonyl)cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (R)-4-cyano-3-[trans-4-(5-nitro-2-pyridylamino) cyclohexylamino]acetylthiazolidine;
- (R)-4-cyano-3-[trans-4-(5-cyano-2-pyridyloxy) cyclohexylamino]acetylthiazolidine;
- (R)-4-cyano-3-[trans-4-(dimethylaminocarbonyl) cyclohexylamino]acetylthiazolidine;
- (R)-4-cyano-3-[trans-4-(2-isoindolinylylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylthiazolidine;
- (R)-4-cyano-3-[trans-4-(morpholinocarbonyl) cyclohexylamino]acetylthiazolidine; and
- (R)-4-cyano-3-[trans-4-(pyrrolidinylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylthiazolidine.

The objective compound [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention has superior inhibitory action on the enzyme activity of DPPIV. They have superior inhibitory action especially on human DPPIV. In addition, they also exhibit high selectivity with respect to DPPIV (namely, type IV dipeptidylpeptidase) in various serine proteases (e.g., plasmin, thrombin, prolylendopeptidase, trypsin and dipeptidylpeptidase II).

Also, the objective compound [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention improves

13

insulin secretion response to oral glucose loading by means of its DPPIV inhibitory action.

Thus, the objective compound [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention is useful as prophylactic or therapeutic agents for diseases relating to DPPIV (diseases mediated by DPPIV), that is, diseases which is expected to be alleviated by inhibiting DPPIV enzyme activity.

Examples of such diseases include diabetes (e.g., type 1 diabetes and type 2 diabetes), hyperglycemia (such as postprandial hyperglycemia), hyperinsulinemia, diabetes complications (such as renal disorder and neurological disorder), obesity, overeating, lipid metabolism disorder (such as hyperlipemia including hypertriglyceridemia and others), autoimmune diseases (such as arthritis and rheumatoid arthritis), osteoporosis, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and rejection of transplanted organs and tissues.

The objective compound [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention is particularly useful as a prophylactic or therapeutic agent of diabetes (and particularly type 2 diabetes).

Also, the compound of the present invention has low toxicity, and thus, has a high degree of safety when used as a pharmaceutical compound. Also, it also demonstrates superior pharmacokinetic characteristics [including bioavailability, in vitro metabolic stability (stability in human liver homogenates), P450 inhibitory action, protein binding capabilities, etc.].

The DPPIV inhibitory action of the compound of the present invention as well as its pharmaceutical efficacy (including anti-hyperglycemia effect and the effect of improving insulin secretion response to glucose loading) based on that action can be confirmed by known methods or methods equivalent to those methods (WO98/19998; WO00/34241; Holst, et al., Diabetes, Vol. 47, pp. 1663-1670, 1998; Augustyns, et al., Current Medicinal Chemistry, Vol. 6, pp. 311-327, 1999; Meester, et al., Immunol. Today, Vol. 20, pp. 367-375, 1999; and Fleicher, et al., Immunol. Today, Vol. 15, pp. 180-184, 1994).

The objective compound [I] of the present invention can be used for a pharmaceutical use either in a free form or in a form of a pharmaceutically acceptable salt. Examples of the pharmaceutically acceptable salt of the compound [I] include an inorganic acid salt such as hydrochloride, sulfate, phosphate or hydrobromide, and an organic acid salt such as acetate, fumarate, oxalate, citrate, methanesulfonate, benzenesulfonate, tosylate or maleate, etc. In addition, in case that a compound has a substituent(s) such as carboxyl group, a salt with a base (for example, an alkali metal salt such as a sodium salt, a potassium salt, etc., or an alkaline earth metal salt such as a calcium salt and the like) may be mentioned.

The objective compound [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention includes its internal salt, an adduct, a solvate and a hydrate.

The objective compound [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention can be administered orally or parenterally and used as commonly used pharmaceutical preparations such as a tablet, granule, capsule, powder, injection solution and inhalant. For example, the compound of the present invention can be used with an excipient or a diluent acceptable for general pharmaceuticals such as a binder, disintegrator, extender, filler and lubricant, to form a preparation according to the usual method.

The administration dose of the objective compound [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present

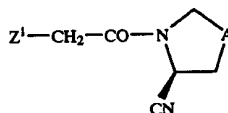
14

invention may vary depending on the administration method, age, weight and condition of a patient, and it is generally about 0.01 to 300 mg/kg, particularly preferably about 0.1 to 30 mg/kg per day.

The objective compound [I] of the present invention can be prepared according to the following (Process A) and (Process B), but it is not limited to these processes.

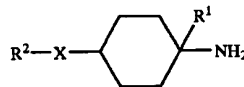
(Process A)

The objective compound [I] of the present invention can be prepared by reacting a compound represented by the formula [II]:



[II]

wherein  $\text{Z}^1$  represents a reactive residue and A has the same meaning as defined above, with a compound represented by the formula [III]:



[III]

wherein  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  and X have the same meanings as defined above,

or a salt thereof, and optionally, by making the product into a pharmaceutically acceptable salt.

As examples of the salt of the compound [III], a salt with an inorganic acid such as hydrochloride and sulfate, or a salt with an inorganic base such as an alkali metal salt and an alkaline earth metal salt can be used.

As the reactive residue of  $\text{Z}^1$ , commonly used reactive residues such as a halogen atom, a lower alkylsulfonyloxy group and an arylsulfonyloxy group can be used, among which the halogen atom is particularly preferred.

The reaction of the compound [II] with the compound [III] or the salt thereof can be carried out in a suitable solvent or without solvent in the presence or absence of an acid acceptor.

As the solvent, any solvents may be suitable as long as it does not adversely affect to the reaction, and, for example, acetonitrile, methanol, ethanol, isopropyl alcohol, propyl alcohol, acetone, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, tetrahydrofuran, ether, dioxane, ethyl acetate, toluene, methylene chloride, dichloroethane, chloroform or a mixed solvent of these solvents can be suitably used.

This reaction suitably proceeds at 0 to 120° C, particularly at room temperature to 80° C.

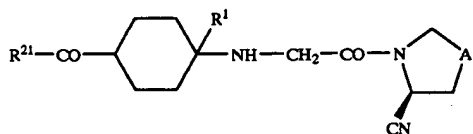
As the acid acceptor, an inorganic base (for example, alkali metal hydride such as sodium hydride, alkali metal carbonate such as sodium carbonate and potassium carbonate, alkali metal alkoxide such as sodium methoxide, alkali metal such as sodium, and alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide and potassium hydroxide, etc.) or an organic base (for example, triethylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, pyridine, dimethylaniline, dimethylaminopyridine, etc.) can be suitably used.



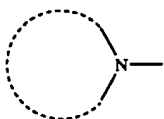
15

(Process B)

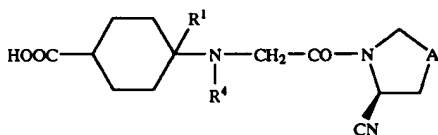
In addition, among the objective compound [I] of the present invention, the compound represented by the formula [I-a]:



wherein  $R^{21}$  represents (1) a monocyclic, bicyclic or tricyclic nitrogen-containing heterocyclic group which may be substituted or (2) an amino group which may be substituted, and represented by the formula:



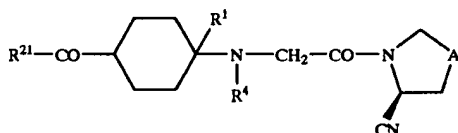
and  $R^1$  and A have the same meanings as defined above, can be prepared by reacting a compound represented by the formula [IV]:



wherein  $R^4$  represents a protective group for an amino group, and  $R^1$  and A have the same meanings as defined above, or a salt thereof with the compound represented by the formula [V]:



or a salt thereof to obtain a compound represented by the formula [VI]:



wherein  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^{21}$  and A have the same meanings as defined above, or a salt thereof, and by removing the protective group for the amino group ( $R^4$ ) from the product, and optionally, by making the product into a pharmaceutically acceptable salt. As examples of salts of the compounds [IV] to [VI], a salt with an inorganic acid such as hydrochloride and sulfate, or a salt with an inorganic base such as an alkali metal salt and an alkaline earth metal salt can be used.

As the protective group for the amino group of  $R^4$ , any of the commonly used protective groups for the amino group such as t-butoxycarbonyl group, benzyloxycarbonyl group, trifluoroacetyl group, chloroacetyl group, 9-fluorenylmethoxycarbonyl group, etc. can be suitably used.

16

The reaction of the compound [IV] or a salt thereof with the compound [V] or a salt thereof can be carried out in a suitable solvent or without solvent in the presence or absence of a condensing agent.

As the solvent, any solvents may be suitable as long as it does not adversely affect to the reaction, and, for example, acetonitrile, methanol, ethanol, isopropyl alcohol, propyl alcohol, acetone, dimethylformamide, tetrahydrofuran, ether, dioxane, ethyl acetate, toluene, methylene chloride, dichloroethane, chloroform or a mixed solvent of these solvents can be suitably used.

This reaction suitably proceeds at 0 to 120° C., particularly at room temperature to 80° C.

For the condensing agent, O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphate, DCC (dicyclohexylcarbodiimide), EDC (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide), chloroformates (for example, ethyl chloroformate and isobutyl chloroformate) and carbonyldiimidazole can be suitably used.

Also, for promoting the reaction, additives such as base (sodium carbonate, sodium hydrogencarbonate, triethylamine, pyridine, 4-dimethylaminopyridine, diisopropylethylamine, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, etc.), 1-hydroxybenzotriazole, 1-hydroxysuccinimide, etc. can be added to the above condensing agents.

The subsequent removal of the protective group ( $R^4$ ) for the amino group of the compound [VI] can be carried out according to the conventional method, and it can be carried out, for example, in a suitable solvent or without solvent by an acid treatment, base treatment or catalytic reduction.

As the solvent, any solvents may be suitable as long as it does not adversely affect to the reaction, and, for example, methanol, ethanol, isopropyl alcohol, propyl alcohol, dioxane, methylene chloride, chloroform, dichloroethane, ether, tetrahydrofuran, ethyl acetate, toluene or a mixed solvent of these solvents can be suitably used.

This reaction suitably proceeds at -78 to 80° C., particularly at 0° C. to room temperature.

As the acid, an inorganic acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, etc., and an organic acid such as acetic acid, trifluoroacetic acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, etc. can be suitably used.

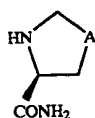
As the base, an inorganic base (for example, alkali metal hydride such as sodium hydride, etc., alkali metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate, etc., alkali metal alkoxide such as sodium methoxide, etc., alkali metal such as sodium, etc., and alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, etc.) or an organic base (for example, triethylamine, diisopropylethylamine, morpholine, N-methylmorpholine, pyridine, piperidine, dimethylaniline, dimethylaminopyridine, etc.) can be suitably used.

The catalytic reduction can be carried out by suitably using palladium-carbon, palladium hydroxide-carbon, platinum oxide or Raney nickel under hydrogen atmosphere.

The starting material [II] of the present invention can be prepared, for example, according to the method described in International Patent Publications Nos. WO 98/19998, WO 00/34241, Reference Examples (Reference Example 1 or 2) mentioned below and the like.

For example, the compound [II] can be obtained by reacting a compound represented by the formula [10]:

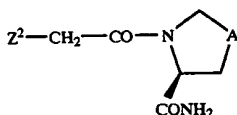
17



wherein A has the same meaning as defined above, with a compound represented by the formula [11]:



wherein  $Z^2$  and  $Z^3$  represent reactive residues which may be the same or different, in the presence of an acid acceptor (for example, triethylamine) to obtain a compound represented by the formula [12]:



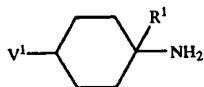
wherein  $Z^2$  and A have the same meanings as defined above,

and treating the product with a dehydrating agent (for example, phosphorous oxychloride, trifluoroacetic anhydride, etc.) according to the conventional method.

As the reactive residue of  $Z^2$  or  $Z^3$ , the same reactive residue commonly used as in the above  $Z^1$  can be suitably used.

The starting material [III] can be prepared, for example, by the same method as described in Reference Examples (Reference Examples 3 to 14) mentioned below.

For example, the compound [III] in which X is  $-N(R^3)-$  or  $-O-$  can be prepared by reacting a compound represented by the formula [13]:



wherein  $V^1$  represents  $-NH(R^3)-$  or hydroxy group, and  $R^1$  and  $R^3$  have the same meanings as defined above, an amino group-protected material thereof or a salt thereof with a compound represented by the formula [14]:



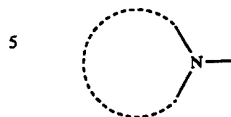
wherein  $Z^4$  represents a reactive residue and  $R^2$  has the same meaning as defined above, in the presence or absence of an acid acceptor (for example, an organic base such as triethylamine, diisopropylethylamine, etc., and an inorganic base such as sodium hydride, potassium carbonate, etc.), and, if necessary, by removing the protective group for the amino group according to the conventional method.

As the protective group for the amino group, any of the same protective groups commonly used as in the above  $R^4$  can be suitably used.

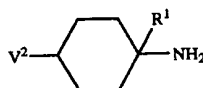
As the reactive residue of  $Z^4$ , the same reactive residues commonly used as in the above  $Z^1$  can be suitably used.

18

For example, the compound [III] in which X is  $-CO-$  and  $R^2$  is a group represented by the formula:



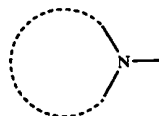
can be produced by reacting a compound represented by the formula [15]:



wherein  $V^2$  represents  $-COOH$  and  $R^1$  has the same meaning as defined above, an amino group-protected material thereof or a salt thereof with a compound represented by the formula 16):

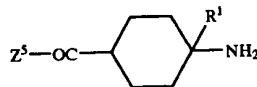


wherein  $R^{22}$  represents (1) a monocyclic, bicyclic or tricyclic nitrogen-containing heterocyclic group which may be substituted or (2) an amino group which may be substituted, represented by the formula:



and forms a cyclic or straight amine together with hydrogen atom, or a salt thereof, in the presence of a condensing agent (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, etc.) and, if necessary, by removing the protective group for the amino group according to the conventional method.

Or else, the compound [III] in which X is  $-CO-$  can be obtained by reacting a compound represented by the formula [17]:



wherein  $Z^5$  represents a reactive residue and  $R^1$  has the same meaning as defined above, an amino group-protected material thereof or a salt thereof with a compound represented by the formula [18]:

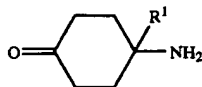


wherein  $R^5$  represents a lower alkyl group and  $R^2$  has the same meaning as defined above, in the presence of a palladium catalyst (for example, dichlorobis(triphenylphosphine)palladium, etc.).

As the protective group for the amino group, any of the same protective groups commonly used as in the above  $R^4$  can be suitably used. Also, as the reactive residue of  $Z^5$ , the same reactive residues commonly used as in the above  $Z^1$  can be suitably used.

19

Or else, the compound [III] in which X is  $-\text{N}(\text{R}^3)-$  can be prepared by reacting the compound represented by the formula [19]:



wherein  $\text{R}^1$  has the same meaning as defined above,

an amino group-protected material thereof or a salt thereof with the compound represented by the formula [20]:



wherein  $\text{V}^3$  represents  $-\text{N}(\text{R}^3)\text{H}$  and  $\text{R}^2$  has the same meaning as defined above,

in the presence of a reducing agent (sodium triacetoxyborohydride, etc.) and, if necessary, by removing the protective group for the amino group according to the conventional method.

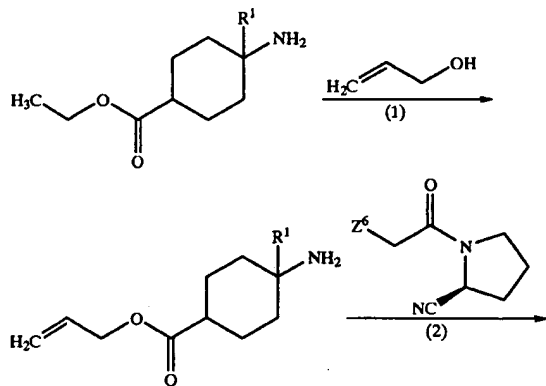
As the protective group for the amino group, any of the same protective groups commonly used as in the above  $\text{R}^4$  can be suitably used.

The starting materials [10] to [20] can be prepared according to known methods or in the same manner as described in Reference Examples mentioned below.

In order to obtain a trans form of the starting material [III] taking a cyclohexane ring as a standard plane, each trans form of the starting cyclohexane compounds (the compounds [13], [15], [17], etc.) may be used.

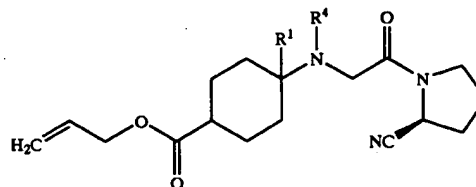
Also, the starting material [IV] can be prepared, for example, in the same manner as in the process described in Example (Example 3-1, (1) to (3)) mentioned below or in accordance with these processes, as shown in the following figure. (In the figure,  $\text{Z}^6$  represents a reactive residue,  $\text{R}^4$  represents a protective group for an amino group and other symbols have the same meanings as defined above.)

As the reactive residue of  $\text{Z}^6$ , the same reactive residues commonly used as in the above  $\text{Z}^1$  can be suitably used.



20

-continued



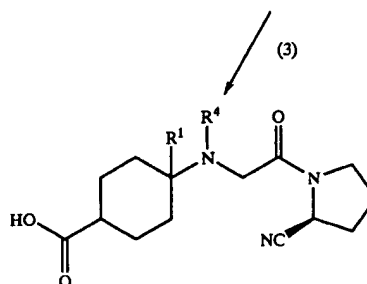
[19] 5

10

15

[20]

20



[Compound IV]

The compound [I] of the present invention or its starting material prepared according to the above is isolated in a free form or as a salt thereof, and purified. The salt can be prepared by subjecting to the salt-forming treatment conventionally used.

Isolation and purification can be carried out by applying the usual chemical operations such as extraction, concentration, crystallization, filtration, recrystallization, various kinds of chromatographies and the like.

In the compound of the present invention, optical isomers such as racemic isomers, optically active isomers, diastereomers, etc. can be present alone or as mixtures thereof. A stereochemically pure isomer can be derived by using a stereochemically pure starting material or by separating an optical isomer according to the general separation process for racemic resolution. Also, diastereomeric mixtures can be separated according to the conventional method, for example, fractional crystallization or by chromatography.

## EXAMPLES

The present invention will be described in detail by referring to the following Examples but these Examples do not intend to limit the present invention.

### Example 1a-1

A acetonitrile-methanol solution containing 100 mg of (S)-1-bromoacetyl-2-cyanopyrrolidine (Reference Example 1 mentioned below) and 327 mg of N-(5-nitro-2-pyridyl)-trans-1,4-cyclohexanediamine (Reference Example 3-1 mentioned below) was stirred at room temperature for 15 hours. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with chloroform. After the extract was dried over sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by diol column chromatography (solvent: 0 to 10% methanol-chloroform) to obtain an oily product. The oily product was dissolved in 0.5 ml of ethyl acetate-0.5 ml of chloroform, and then, 1.0 ml of 2N hydrochloric acid-ether and 2 ml of ether were successively added thereto. Precipitates were collected by filtration and washed with ether to obtain (S)-2-cyano-1-acetylpyrrolidine dihydrochloride (Example 1a-1 in Table 1a).

## 21

## Examples 1a-2 to 1d-152

Using (S)-1-bromoacetyl-2-cyanopyrrolidine and corresponding starting materials, they were treated in the same manner as in Example 1a-1, compounds of Tables 1a to 1d shown below (Examples 1a-2 to 1a-89, 1b-1 to 1b-71, 1c-1 to 1c-52 and 1d-1 to 152) were obtained. Incidentally, the corresponding starting materials were obtained by the similar method as described in Reference Examples mentioned below, by known methods or by a method in combination of these methods.

Provided that the compound of Example 1d-77 was obtained by using trans-4-(1-piperazinylcarbonyl) cyclohexylamine as a starting material.

Also, the compound of Example 1c-39 (namely, (S)-2-cyano-1-[trans-4-[(N-carboxymethyl-N-methylamino) carbonyl]-cyclohexylamino]acetylpyrrolidine.hydrochloride) was obtained by treating the compound of Example 1c-38 (namely, (S)-2-cyano-1-[trans-4-[(N-tert-butoxycarbonylmethyl-N-methylamino)carbonyl] cyclohexylamino]acetylpyrrolidine) with trifluoroacetic acid, followed by treating with hydrochloric acid.

Also, the compound of the Example 1d-14 (namely, (S)-2-cyano-1-[trans-4-(1-piperazinylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine.dihydrochloride) was obtained by treating a free form of the compound of Example 1d-70 ((S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-benzyloxycarbonyl-1-piperazinylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine) with trimethylsilyl iodide.

## Examples 2-1 and 2-2

(1) A mixture of 600 mg of 4-tert-butoxycarbonylamino-4-methylcyclohexanone (the compound of Reference Example 6-1, (3)), 783 mg of sodium triacetoxymethylborohydride, 343 mg of 3-cyanoaniline, 159 mg of acetic acid and 6 ml of dichloroethane was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was diluted with an aqueous saturated sodium hydrogencarbonate solution and then extracted with

## 22

chloroform. The extract was dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (solvent: hexane-ethyl acetate (4:1) to (1:1)) to obtain 304 mg of N-tert-butoxycarbonyl-1-methyl-c-4-(3-cyano-phenylamino)-r-1-cyclohexylamine and 292 mg of N-tert-butoxycarbonyl-1-methyl-t-4-(3-cyano-phenylamino)-r-1-cyclohexylamine.

(2) 243 mg of N-tert-butoxycarbonyl-1-methyl-c-4-(3-cyanophenylamino)-r-1-cyclohexylamine obtained in the above (1) was stirred in a mixture of 2 ml of 4N hydrochloric acid/dioxane and 2 ml of ethanol at room temperature for 15 hours.

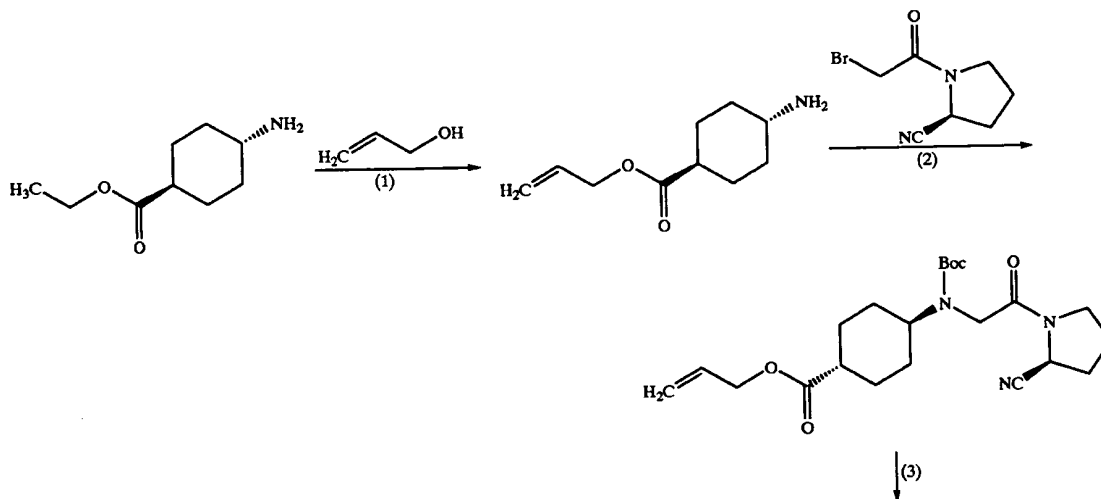
After the reaction mixture was concentrated, to the residue were added 320 mg of (S)-1-bromoacetyl-2-cyanopyrrolidine, 0.6 ml of triethylamine, 3.5 ml of acetonitrile and 1 ml of methanol and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The mixture was diluted with an aqueous saturated sodium hydrogencarbonate solution and extracted with chloroform. The extract was dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (solvent: chloroform-methanol (50:1)) to obtain 154 mg of the compound, which was then treated with hydrochloric acid to yield (S)-2-cyano-1-[1-methyl-c-4-(3-cyano-phenylamino)-r-1-cyclohexylamino] acetylpyrrolidine.dihydrochloride (Table 2: Example 2-1).

(3) Using N-tert-butoxycarbonyl-1-methyl-t-4-(3-cyanophenylamino)-r-1-cyclohexylamine obtained in the above (1), it was treated in the same manner as in (2), (s)-2-cyano-1-[1-methyl-c-4-(3-cyano-phenylamino)-r-1-cyclohexylamino]acetylpyrrolidine.dihydrochloride (Example 2-2 in Table 2) was obtained.

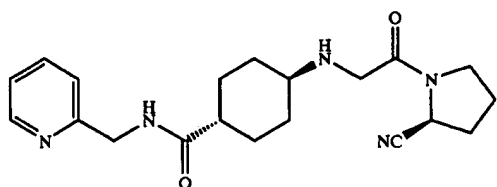
## Examples 2-3 to 2-8

Using corresponding starting materials, they were treated in the same manner as in Examples 2-1 to 2-2, compounds of Examples 2-3 to 2-8 shown in Table 2 were obtained.

## Example 3-1



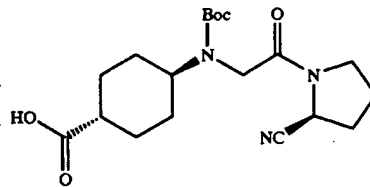
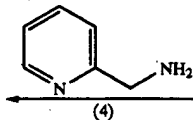
23



Example 3-1

24

-continued



(1) In water was dissolved 5.0 g of trans-4-ethoxycarbonylcyclohexylamine.dihydrochloride, and after the solution was made basic by adding potassium carbonate, the solution was extracted with chloroform. The extract was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure. A mixture of the residue, 5.1 g of p-toluensulfonic acid monohydrate and 50 ml of allyl alcohol was refluxed for 48 hours. The reaction mixture was concentrated, and then, diluted with chloroform. The chloroform solution was washed with an aqueous potassium carbonate solution, water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (solvent: chloroform-methanol-aqueous ammonia (500:10:1)) to obtain 3.29 g of trans-4-(2-propenyloxycarbonyl)cyclohexylamine.

(2) A mixture of 507 mg of the compound obtained in the above (1), 400 mg of (S)-1-bromoacetyl-2-cyanopyrrolidine, 714 mg of N,N-diisopropylethylamine and 4 ml of acetonitrile was stirred at 50° C. for 12 hours. After cooling to room temperature, 476 mg of N,N-diisopropylethylamine, followed by 4 ml of acetonitrile solution containing 803 mg of di-tert-butyl dicarbonate were added to the reaction mixture, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After the reaction mixture was concentrated, the concentrate was diluted with ethyl acetate. The ethyl acetate solution was washed with an aqueous 10% citric acid solution, water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (solvent: chloroform-methanol (100:1)) to obtain 658 mg of (S)-2-cyano-1-[N-tert-butoxycarbonyl-trans-4-(2-propenyloxycarbonyl)cyclohexylamino]acetylpyrrolidine.

(3) A mixture of 600 mg of the compound obtained in the above (2), 165 mg of tetrakis(triphenylphosphine)palladium, 271 mg of ammonium formate and 6 ml of dioxane was stirred at 50° C. for 1 hour. After cooling, the reaction mixture was poured into water and extracted with chloroform. The extract was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (solvent: chloroform-methanol (50:1)) to obtain 394 mg of (S)-2-cyano-1-(N-tert-butoxycarbonyltrans-4-carboxycyclohexylamino)acetylpyrrolidine.

(4) A solution of 2 ml N,N-dimethylformamide containing 150 mg of the compound obtained in the above (3), 64 mg of 2-aminomethylpyridine, 114 mg of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide and 80 mg of 1-hydroxybenzotriazole was stirred at room temperature for 24 hours. An aqueous saturated sodium hydrogencarbonate solution was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with chloroform. The extract was washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate and the

solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in 3 ml of acetonitrile, and 1 ml of an acetonitrile solution of 118 mg of trimethylsilyl iodide was added dropwise to the solution under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. To the reaction mixture were added methanol and water, and after stirring for a while, the mixture was neutralized with an aqueous saturated sodium hydrogencarbonate solution, and then, extracted with chloroform. The extract was washed with an aqueous saturated sodium hydrogencarbonate solution, water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by diol chromatography (solvent: chloroform) to obtain an oily product. The oily product was dissolved in 1 ml of ethyl acetate, and then, 0.5 ml of 1N hydrochloric acid-ether followed by 2 ml of ether were added thereto, and precipitates were washed with ether to obtain 106 mg of (S)-2-cyano-1-[trans-4-(2-pyridylmethylaminocarbonyl)cyclohexylamino]acetylpyrrolidine.dihydrochloride (Example 3-1 in Table 3).

#### Examples 3-2 to 3-12

The compounds of Examples 3-2 to 3-12 in Table 3 were obtained in the same manner as in Example 3-1 (4), using (S)-2-cyano-1-(N-tert-butoxycarbonyl-trans-4-carboxycyclohexylamino)acetylpyrrolidine (the compound of the above Example 3-1 (3)) and the corresponding starting materials.

#### Examples 4-1 to 4-32

A solution of 2 ml of acetonitrile-1 ml of methanol containing 100 mg of (R)-3-chloroacetyl-4-cyanothiazolidine (the compound of Reference Example 2 mentioned below) and 372 mg of N-(5-nitro-2-pyridyl)-trans-1,4-cyclohexanediamine was stirred at room temperature for 15 hours. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with chloroform. After the extract was dried over anhydrous sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by diol column chromatography (solvent: 0 to 5% methanol-chloroform) to obtain an oily product. The oily product was dissolved in 0.5 ml of ethyl acetate-0.5 ml of chloroform, and 1.0 ml of 2N hydrochloric acid-ether was added thereto, followed by 2 ml of ether. Precipitates were collected by filtration and washed with ether to obtain 173 mg of (R)-4-cyano-3-[trans-4-(5-nitro-2-pyridylamino)cyclohexylamino]acetylthiazolidine.dihydrochloride (Example 4-1 in Table 4).

Also, the compounds of Examples 4-2 to 4-32 in Table 4 were obtained in the same manner as mentioned above, using the corresponding starting materials.

#### Reference Example 1

According to the process described in the literature (WO 98/19998), (S)-1-bromoacetyl-2-cyanopyrrolidine was

25

obtained by reacting L-prolineamide (commercially available product) and bromoacetyl bromide, followed by dehydration.

#### Reference Example 2

L-thiopropineamide hydrochloride was synthesized according to the process described in the literature (Ashworth et. al., Bioorg. Med. Chem. Lett., Vol. 6, pp. 2745-2748, 1996). 2.36 ml of chloroacetyl chloride was added to a solution of 150 ml of dichloromethane containing 5.00 g of L-thiopropineamide hydrochloride thus obtained and 8.67 ml of triethylamine under ice-cooling, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 hour. To the reaction mixture was added a dichloromethane solution containing 4.8 ml of pyridine and 8.4 ml of trifluoroacetic anhydride, and the mixture was further stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was washed with an aqueous 10% HCl solution and water, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure, and subsequently, the residue was crystallized from ether to obtain 4.82 g of (R)-3-chloroacetyl-4-cyanothiazolidine as yellow-brownish crystals.

#### Reference Examples 3-1 to 3-40

A solution of 5-nitro-2-chloropyridine (2.50 g) and trans-1,4-cyclohexanediamine (5.40 g) in ethanol (15 ml)-tetrahydrofuran (10 ml) was stirred at room temperature for 5 days. The precipitates were removed by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (solvent: chloroform-methanol-concentrated aqueous ammonia (20:4:1)) and crystallized from ethyl acetate to obtain N-(5-nitro-2-pyridyl)-trans-1,4-cyclohexanediamine (Reference Example 3-1 in Table 5).

Also, the compounds of Examples 3-2 to 3-40 in Table 5 were obtained in the same manner as mentioned above, using the corresponding starting materials.

#### Reference Examples 3-41 to 3-44

A N,N-dimethylacetamide (30 ml) solution containing 4-nitrofluorobenzene (1.69 g) and trans-1,4-cyclohexanediamine (4.1 g) was stirred at 144° C. for 3 days. After cooling, an aqueous saturated potassium carbonate solution was added to the reaction solution, and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous potassium carbonate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (solvent: chloroform-methanol-ammonia (90:10:1)), and the solvent was removed to obtain trans-N-(4-nitrophenyl)-1,4-cyclohexanediamine (Reference Example 3-41 in Table 5) (2.31 g).

Also, the compounds of Examples 3-42 to 3-44 in Table 5 were obtained in the same manner as mentioned above, using the corresponding starting materials.

#### Reference Examples 3-45 to 3-47

25 mL of an ethanol solution containing 1.23 g of N-tert-butoxycarbonyl-trans-1,4-cyclohexanediamine, 1.0 g of

26

2-chloro-3-nitro-pyridine 1-oxide and 700 mg of dimethylaminopyridine was refluxed under argon atmosphere for 2 hours.

After cooling, the reaction solution was concentrated under reduced pressure, the residue was dissolved in chloroform, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel flash column chromatography (solvent: chloroform-methanol (30:1)) to obtain red powder. The resulting compound was dissolved in 5 mL of trifluoroacetic acid and the solution was stirred at room temperature for 3 hours. After the solvent was removed under reduced pressure, the residue was purified by silica gel flash column chromatography (solvent: aqueous ammonia-saturated chloroform-methanol (10:1)) to obtain 110 mg of N-(3-nitropyridine-1-oxid-2-yl)-trans-1,4-cyclohexanediamine (Reference Example 3-45 in Table 5).

Also, the compounds of Examples 3-46 to 3-47 in Table 5 were obtained in the same manner as mentioned above, using corresponding starting materials.

#### Reference Examples 3-48 to 3-49

In the mixed solvent of 5 ml of ethanol and 4 ml of tetrahydrofuran were dissolved 168 mg of N-tert-butoxycarbonyl-trans-4-[(6-chloro-3-pyridazinyl)amino] cyclohexylamine (Reference Example 3-46) and 0.5 ml of triethylamine. To the solution was added 50 mg of 10% palladium carbon and the mixture was stirred under hydrogen atmosphere with normal pressure at room temperature for 1 day. After the catalyst was removed by filtration, the solvent was removed, and the residue was stirred in 2 ml of trifluoroacetic acid for 3 hours. The solvent was removed, an aqueous 10% sodium hydroxide solution was added to the residue, the mixture was extracted with chloroform and dried over anhydrous sodium sulfate. Subsequently, the solvent was removed under reduced pressure to obtain 61 mg of trans-4-(pyridazin-3-ylamino)cyclohexylamine (Reference Example 3-48 in Table 5).

Also, the compound of Example 3-49 in Table 5 was obtained by treating the corresponding starting material (Reference Example 3-47) in the same manner as mentioned above.

#### Reference Examples 3-50 to 3-58

Also, the compounds of Examples 3-50 to 3-58 in Table 5 were obtained in the same manner as in Reference Example 9-50 or Reference Example 9-55.

#### Reference Example 3-59

Ethyl 4-chloro-2-phenyl-5-pyrimidinecarboxylate and N-tert-butoxycarbonyl-trans-1,4-cyclohexanediamine were reacted in ethanol in the presence of dimethylaminopyridine in the same manner as in Reference Example 3-49 to obtain N-tert-butoxycarbonyl-trans-4-(5-ethoxycarbonyl-2-phenyl-4-pyrimidinylamino)cyclohexylamine.

The compound was treated in the same manner as in Reference Example 9-56 (1) and (2) to obtain trans-4-(5-morpholinocarbonyl-2-phenyl-4-pyrimidinylamino) cyclohexylamine (Reference 3-59 in Table 5).

27

## Reference Example 4

(1) To 150 ml of a tetrahydrofuran suspension containing 10 g of trans-4-aminocyclohexanol was added 15 ml of triethylamine, 50 ml of a tetrahydrofuran solution containing 2-chloro-5-nitropyridine was further added thereto under ice-cooling, and then, the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with chloroform. The extract was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (solvent: ethyl acetate-hexane (2:1)) to obtain 8.52 g of trans-4-(5-nitro-2-pyridylamino) cyclohexanol.

(2) To 10 ml of a dichloromethane solution containing 1.0 g of the compound obtained in the above (1) was added 1.8 ml of triethylamine, 0.65 ml of methanesulfonyl chloride was further added thereto under ice-cooling, and the mixture was stirred for 1 hour. An aqueous saturated sodium bicarbonate solution was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with chloroform. The extract was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. 1.37 g of sodium azide was added to a solution of the residue dissolved in 10 ml of dimethylformamide and the mixture was stirred at 50° C. for 3 days. After cooling, an aqueous saturated sodium bicarbonate solution was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (solvent: ethyl acetate-hexane (1:5)) to obtain 758 mg of cis-4-azide-N-(5-nitro-2-pyridyl)cyclohexylamine.

(3) A solution comprising 10 ml of tetrahydrofuran-1 ml of water, containing 640 mg of the compound obtained in the above (2) and 704 mg of triphenylphosphine was stirred at room temperature for 2 days. The reaction mixture was concentrated, and the residue was purified by silica gel flash column chromatography (solvent: ethyl acetate-methanol (10:1)) to obtain 531 mg of N-(5-nitro-2-pyridyl)-cis-1,4-cyclohexanediamine (the compound of Reference Example 4 in Table 5).

28

## Reference Examples 5-1 to 5-6

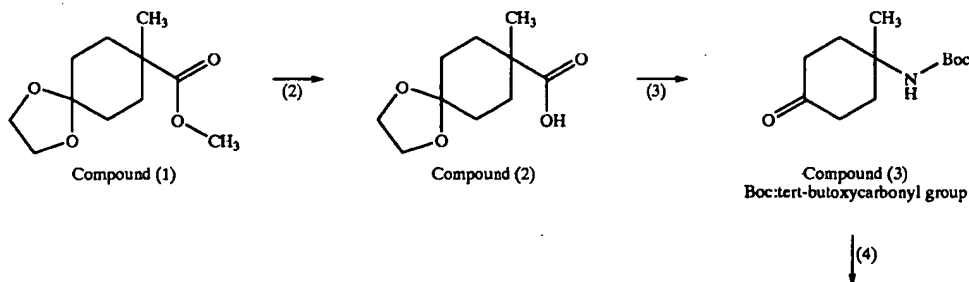
(1) In 600 mL of dimethylformamide were suspended 60.0 g of trans-4-tert-butoxycarbonylaminocyclohexyl methanesulfonate and 20.1 g of sodium azide and the suspension was stirred at 90° C. for 6 hours. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure to obtain 47.9 g of cis-4-azide-N-(tert-butoxycarbonyl)cyclohexylamine.

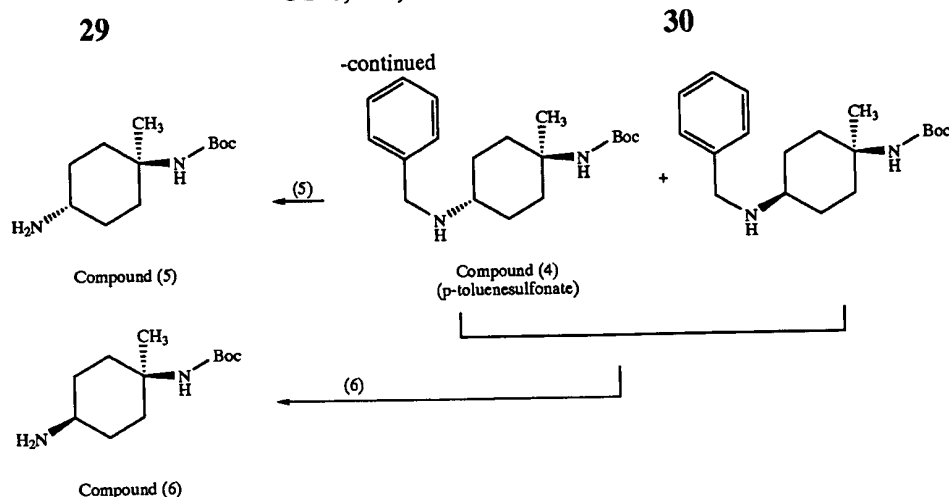
(2) In 8 mL of tetrahydrofuran were suspended 500 mg of the compound obtained in the above (1) and 100 mg of palladium-carbon (wet) and the suspension was vigorously stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 1.5 hours. During the course, hydrogen in the system was replaced twice. The insolubles were removed by filtration, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (solvent: chloroform-methanol (20:1), followed by chloroform-methanol-aqueous ammonia (100:10:1)) to obtain 395 mg of N-tert-butoxycarbonyl-cis-1,4-cyclohexanediamine.

(3) A suspension comprising 10 mL of 2-propanol, 2.0 g of the compound obtained in the above (2), 1.63 g of 2-chloro-3-nitropyridine and 1.95 mL of diisopropylethylamine was stirred at 80° C. for 1 day. After the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (solvent: chloroform, followed by chloroform-ethyl acetate (7:1)). To a suspension of the resultant compound in ethanol was added hydrochloric acid-dioxane, the mixture was stirred at room temperature for 18 hours, and the precipitates were collected by filtration to obtain 2.15 g of N-(3-nitro-2-pyridyl)-cis-1,4-cyclohexanediamine dihydrochloride (Reference Example 5-1 in Table 5).

Also, the compounds of Reference Examples 5-2 to 5-6 in Table 5 were obtained in the same manner as mentioned above, using the corresponding starting materials.

## Reference Example 6-1





(1) According to the process described in the literature (JP83-118577), methyl 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylate was reacted with methyl iodide in the presence of LDA (lithium diisopropylamide) to obtain methyl 8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylate (the compound (1) of the above figure). (The starting materials were synthesized according to the process described in the literature by Rosemund et al. (Chem. Ber., 1975, Vol. 108, pp. 1871-1895) and the literature by Black et al. (Synthesis, 1981, p. 829).)

(2) A mixture of 3.80 g of the compound obtained in the above (1), 3.55 g of sodium hydroxide, 16 mL of methanol and 25 mL of water was refluxed for 2 hours. The reaction mixture was ice-cooled, adjusted its pH to 5 by 2N hydrochloric acid and an aqueous 10% citric acid solution, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure to obtain 3.46 g of 8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylic acid (the compound (2) of the above figure).

(3) A mixture comprising 16.19 g of the compound obtained in the above (2), 24.51 g of diphenylphosphoryl azide, 9.00 g of triethylamine and 160 mL of toluene was refluxed for 2.5 hours. The reaction mixture was ice-cooled, washed with an aqueous saturated sodium hydrogencarbonate solution, water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure. To a solution of the resulting compound in 100 mL of dimethylacetamide was gradually added 9.55 g of potassium tert-butoxide under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was poured into ice-water, and the precipitated crystals were collected by filtration, washed with water and dried. To a solution of the resulting compound in 100 mL of tetrahydrofuran was added 100 mL of an aqueous solution containing 30.87 g of p-toluenesulfonic acid hydrate, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was diluted with an aqueous saturated sodium hydrogen-carbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure to obtain 10.41 g of 4-tert-butoxycarbonylamino-4-methylcyclohexanone (the compound (3) of the above figure).

(4) A mixture comprising 10.41 g of the compound obtained in the above (3), 11.01 g of sodium triacetoxyborohydride, 5.10 mL of benzylamine and 150 mL

of methylene chloride was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was diluted with an aqueous saturated sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure. To a solution of the resulting compound in 15 mL of methanol was added 3.32 g of p-toluenesulfonic acid hydrate, followed by 160 mL of ether. The precipitates were collected by filtration, washed with ether and dried to obtain 7.49 g of N-benzyl-4-tert-butoxycarbonylamino-4-methyl-1-cyclohexylamine-p-toluenesulfonate (the compound (4) of the above figure).

(5) A mixture comprising 16.63 g of the compound obtained in the above (4), 5.0 g of 10% palladium-carbon and 400 mL of methanol was stirred under hydrogen atmosphere (1 atm) for 24 hours. 10% palladium-carbon was removed by filtration and the filtrate was concentrated. The resulting residue was dissolved in a mixture of 50 mL of an aqueous 10% sodium hydroxide solution and 300 mL of ether, the ether layer was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure to obtain 6.87 g of t-4-tert-butoxycarbonylamino-4-methyl-1-cyclohexylamine (the compound (5) of the above figure).

(6) The filtrate in the step of the above (4) was treated with an aqueous sodium hydroxide solution and extracted with chloroform. The extract was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was applied to NH-silica gel column chromatography (solvent: hexane-ethyl acetate (30:1 to 3:1) to obtain N-benzyl-4-tert-butoxycarbonylamino-4-methyl-1-cyclohexylamine. Then, this compound was treated in the same manner as described in the above (5) to obtain c-4-tert-butoxycarbonylamino-4-methyl-1-cyclohexylamine (the compound (6) of the above figure).

#### Reference Example 6-2

In the same manner as in Reference Example 6-1 (1) to (5) or (6) except for using benzyloxymethyl chloride instead of methyl iodide in the step of Reference Example 6-1 (1), t-4-tert-butoxycarbonylamino-4-hydroxymethyl-1-cyclohexylamine or c-4-tert-butoxycarbonylamino-4-hydroxy-methyl-1-cyclohexylamine was obtained.

Also, in the same manner as in Reference Example 6-1 (1) to (5) or (6) except for using methoxymethyl chloride



instead of methyl iodide in the step of Reference Example 6-1 (1), t-4-tert-butoxycarbonylamino-4-methoxymethyl-r-1-cyclohexylamine or c-4-tert-butoxycarbonylamino-4-methoxy methyl-r-1-cyclohexylamine was obtained.

#### Reference Examples 7-1 to 7-18

A mixture comprising 1.70 g of t-4-tert-butoxycarbonylamino-4-methyl-r-1-cyclohexylamine (the compound obtained in the above Reference Example 6-1 (5)), 2.04 g of 2-chloropyrimidine, 3.24 mL of diisopropylethylamine and 13 mL of 2-propanol was refluxed for 12 hours. After cooling, the reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (solvent: ethyl acetate-hexane (30:70 to 50:50)). The resulting compound was dissolved in 4 mL of dioxane, 10 mL of 4N hydrochloric acid-dioxane was added thereto, and the mixture was stirred for 8 hours. The reaction mixture was diluted with ether and the precipitated crystals were collected by filtration and washed with ether. The resulting crystals were dissolved in water, which was saturated with potassium carbonate, subsequently extracted with chloroform. The extract was dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure to obtain 587 mg of 1-methyl-t-4-(2-pyrimidinylamino)-r-1-cyclohexylamine (Reference Example 7-1 in Table 5).

Also, the compounds of Reference Examples 7-2 to 7-5 in Table 5 were obtained in the same manner as mentioned above, using the corresponding starting materials.

Also, the compounds of Reference Examples 7-6 to 7-9 in Table 5 were obtained in the same manner as mentioned above, using c-4-tert-butoxycarbonylamino-4-methyl-r-1-cyclohexylamine (the compound obtained in the above reference Example 6-1, (6)) and the corresponding starting materials.

Also, the compounds of Reference Examples 7-10 to 7-18 in Table 5 were obtained in the same manner as mentioned above, using t- or c-4-tert-butoxycarbonylamino-4-hydroxymethyl-r-1-cyclohexylamine (Reference Example 6-2) and the corresponding starting materials.

#### Reference Examples 7-19 to 7-23

4-tert-Butoxycarbonylamino-4-methylcyclohexanone (the compound (3) of Reference Example 6-1) and the corresponding starting materials (an amine compounds) were reacted in the presence of sodium triacetoxymethylborohydride at room temperature for 16 hours under stirring, and then, an acid treatment of the reaction mixture was carried out to remove a protective group (t-butoxycarbonyl group), to obtain the compounds of Reference Examples 7-19 to 7-23 in Table 5.

#### Reference Examples 8-1 to 8-4

(1) To 160 ml of a methylene chloride solution containing 16.93 g of 4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexanone and 10.55 ml of N-methylbenzylamine was added 19.08 g of sodium triacetoxymethylborohydride under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 14 hours. The reaction mixture was diluted with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was sus-

ended in hexane and collected by filtration. This mother liquor was concentrated, and the residue was purified by NH-silica gel chromatography (solvent: hexane-ethyl acetate (97:3 to 83:17)), and the residue was further suspended in hexane and collected by filtration, whereby it was combined with the product previously obtained by filtration to give 13.55 g of N'-benzyl-N-tert-butoxycarbonyl-N'-methyl-trans-1,4-cyclohexanediamine.

A suspension of 13.53 g of this compound and 2.00 g of palladium hydroxide-carbon suspended in methanol was subjected to catalytic hydrogenation under normal pressure at room temperature over 5 hours. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure to obtain 9.93 g of N-tert-butoxycarbonyl-N'-methyl-trans-1,4-cyclohexanediamine.

(2) The compound obtained in the above (1) and the corresponding starting materials (chloride) were used and reacted under reflux in 2-propanol in the presence of diisopropylethylamine for 12 hours as in Reference Example 7-1, and the resulting compound was subjected to acid treatment with hydrochloric acid, and then, neutralized with potassium carbonate to obtain the compounds of Reference Examples 8-1 to 8-4 in Table 5.

#### Reference Examples 9-1 to 9-45

2.04 g of 60% sodium hydride was gradually added to 150 ml of a tetrahydrofuran solution containing 10.0 g of trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexanol and 7.35 g of 2-chloro-5-nitropyridine, and 30 mL of dimethylsulfoxide was further added thereto, and then, the mixture was stirred at room temperature for 1 day. The reaction mixture was poured into water and extracted with chloroform. The extract was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was applied to silica gel column chromatography (solvent: chloroform alone to chloroform-ethyl acetate (20:1)). The obtained powder crystals were suspended in ethyl acetate-hexane mixed solution and collected by filtration to obtain 12.20 g of trans-1-tert-butoxycarbonylamino-4-(5-nitro-2-pyridyloxy)cyclohexane. To 10 ml of an ethanol suspension containing 800 mg of this compound was added 2 ml of 2N hydrochloric acid-dioxane solution, and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The precipitates were collected by filtration to obtain 568 mg of trans-4-(5-nitro-2-pyridyloxy)cyclohexylamine hydrochloride (Reference Example 9-1 in Table 6).

Also, the compounds of Reference Examples 9-2 to 9-45 in Table 6 were obtained in the same manner as mentioned above, using the corresponding starting materials.

#### Reference Examples 9-46 to 9-47

60% sodium hydride was added to 10 ml of a tetrahydrofuran suspension containing 1.00 g of trans-4-aminocyclohexanol hydrochloride and the mixture was refluxed for 1 hour. After cooling to room temperature, 2-chloropyrimidine was slowly added thereto and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours. The reaction mixture was poured into ice-cold water and extracted with chloroform. The extract was washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by NH-silica gel column chromatography (solvent: ethyl acetate-hexane (1:4) to chloroform alone) to obtain 788 mg of trans-4-(2-pyrimidinylloxy)cyclohexylamine (Reference Example 9-46 in Table 6).

Also, the compound of Examples 9-47 in Table 6 was obtained in the same manner as mentioned above, using the corresponding starting materials.

#### Reference Example 9-48

In the same manner as in Reference Example 9-1, trans-1-tert-butoxycarbonylamino-4-(3-nitro-2-pyridyloxy)cyclohexane was obtained. Subsequently, a suspension of 3.35 g of this compound in 30 ml of ethanol was stirred at 50° C., and 155 mg of palladium-carbon (dry) and then 1.6 ml of hydrazine monohydrate were added thereto. After the mixture was stirred for 10 minutes, 185 mg of the remaining palladium-carbon was added thereto and the mixture was refluxed for 40 minutes. After the reaction mixture was cooled to room temperature, the insolubles were removed by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was crystallized from ethanol-water (1:1) and the crystals were collected by filtration to obtain 2.58 g of trans-1-tert-butoxycarbonylamino-4-(3-amino-2-pyridyloxy)cyclohexane.

Then, hydrochloric acid-dioxane was added to an ethanol solution of this compound to subject to acid treatment to obtain trans-4-(3-amino-2-pyridyloxy)cyclohexylamine.hydrochloride (Reference Example 9-48 in Table 6).

#### Reference Example 9-49

In the same manner as in Reference Example 9-1 by using trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexanol and the corresponding starting materials, trans-4-(5-ethoxycarbonyl-2-methylthiopyrimidin-4-yloxy)cyclohexylamine.hydrochloride was obtained.

The hydrochloride compound was made into an aqueous solution, and the solution was treated with potassium carbonate and extracted with chloroform to obtain its free form (Reference Example 9-49).

#### Reference Examples 9-50 to 9-54

In 50 mL of chloroform was dissolved 2.75 g of N-tert-butoxycarbonyl-trans-4-(5-ethoxycarbonyl-2-methylthiopyrimidin-4-yloxy)cyclohexylamine (a compound of Reference Example 9-49 prior to deprotection (hydrochloric acid-dioxane treatment)), 1.73 g of 75%-m-chloroperbenzoic acid was added to the solution, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Then, 1.14 g of dimethylamine hydrochloride and 2.79 mL of triethylamine were added thereto and the mixture was further stirred for 5 hours. An aqueous saturated sodium hydrogencarbonate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred. Then, the chloroform layer was collected by separation, dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (solvent: hexane-chloroform (50:50 to 100:0)) to obtain 2.74 g of N-tert-butoxycarbonyl-trans-4-[15-ethoxycarbonyl-2-(dimethylamino)pyrimidin-4-yloxy]cyclohexylamine.

This compound was deprotected by treating with hydrochloric acid-dioxane, and subsequently neutralized with potassium carbonate to obtain trans-4-[5-ethoxycarbonyl-2-(dimethylamino)pyrimidin-4-yloxy]cyclohexylamine (Reference Example 9-50 in Table 6).

Also, the compounds of Reference Examples 9-51 to 9-54 in Table 6 were obtained in the same manner as mentioned above.

#### Reference Examples 9-55 to 9-57

(1) In 15 mL of ethanol was dissolved 2.675 g of N-tert-butoxycarbonyl-trans-4-[5-ethoxycarbonyl-2-(dimethylamino)pyrimidin-4-yloxy]cyclohexylamine (the compound of Reference Example 9-50 prior to deprotection treatment), 3.27 mL of an aqueous 3N-sodium hydroxide solution was added thereto at room temperature, and the mixture was stirred overnight. The reaction mixture was diluted with water, and then, citric acid was added thereto until the solution became neutral. The precipitated crystals were collected by filtration, washed with water and dried under reduced pressure to obtain 2.015 g of N-tert-butoxycarbonyl-trans-4-[5-carboxy-2-(dimethylamino)pyrimidin-4-yloxy]cyclohexylamine.

(2) The compound obtained in the above (1) was used as a starting material and reacted with a starting amine compound in the same manner as in Reference Example 11-1. The resulting compound (hydrochloride) was made into an aqueous solution, and the solution was treated with potassium carbonate and extracted with chloroform to obtain a free form.

Thus, the compounds of Reference Examples 9-55 to 9-57 in Table 6 were obtained.

#### Reference Examples 9-58 to 9-64

(1) 0.494 ml of DMSO was slowly added dropwise to 10 ml of a methylene chloride solution containing 0.526 ml of oxalyl chloride under argon gas atmosphere at -78° C. After 15 minutes from the completion of the addition, 30 ml of a methylene chloride suspension containing trans-4-tert-butoxycarbonylamino-cyclohexanol in was added dropwise, and further 30 minutes later, 2.52 ml of triethylamine was added thereto and the mixture was stirred at -78° C. for 30 minutes and at 0° C. for 15 minutes. An aqueous sodium bicarbonate solution was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with chloroform. The extract was dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was suspended in a hexane-isopropyl ether mixed solvent and collected by filtration to obtain 0.903 g of 4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexanone.

(2) To 350 ml of a toluene solution containing 33.05 g of the compound obtained in the above (1) was added dropwise 313 ml of 1.0 M diisobutyl aluminum hydride-toluene solution at -78° C., and the mixture was stirred at the same temperature for 4 hours. After an excessive reagent was decomposed by adding 33 ml of methanol dropwise to the mixture, 100 ml of water was added thereto, and the mixture was stirred for 1 hour. The precipitated insolubles were removed by filtration. The organic layer of the filtrate was separated and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure, the resulting residue was suspended in chloroform-isopropyl ether mixed solvent under heating and the insolubles were removed by filtration. The filtrate was concentrated, and then, the same operation was performed with isopropyl ether. The resulting filtrate was concentrated and the residue was purified by silica gel flash column chromatography (solvent: ethyl acetate-hexane (1:2 to 1:1)), and the obtained colorless crystals were further suspended in hexane-isopropyl ether mixed solvent under heating and subjected to filtration at 0° C. to obtain 6.95 g of cis-4-tert-butoxycarbonylamino-cyclohexanol.

(3) The compounds of Reference Examples 9-58 to 9-64 in Table 6 were obtained in the same manner as in Reference Example 9-1, using the above-obtained cis-4-tert-

butoxycarbonylamino)cyclohexanol and the corresponding starting materials.

#### Reference Example 10-1

(1) A mixture comprising 9.13 g of 4-tert-butoxycarbonylamino-4-methylcyclohexanone, 3.05 g of sodium borohydride and 100 mL of isopropyl alcohol was stirred at room temperature for 1 hour. Under ice-cooling, the reaction mixture was diluted with an aqueous saturated ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. The resulting extract was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure to obtain 9.20 g of a mixture of t-4-tert-butoxycarbonylamino-4-methyl-r-1-cyclohexanol and c-4-tert-butoxycarbonylamino-4-methyl-r-1-cyclohexanol.

(2) A mixture comprising 9.20 g of the compound obtained in the above (1), 8.26 g of p-methoxybenzoic acid chloride, 5.93 g of dimethylaminopyridine and 100 mL of methylene chloride was refluxed for 20 hours. After cooling, the reaction mixture was washed with an aqueous saturated sodium hydrogencarbonate solution, an aqueous 10% citric acid solution, water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed. The residue was crystallized from n-hexane to obtain 0.68 g of c-4-tert-butoxycarbonylamino-4-methyl-O-(4-methoxyphenylcarbonyl)-r-1-cyclohexanol (cis compound).

Also, the residue was purified by silica gel column chromatography [solvent: ethyl acetate/n-hexane (1/10)] to obtain 3.50 g of a mixture (1:5) of the above compound (cis compound) and t-4-tert-butoxycarbonylamino-4-methyl-O-(4-methoxyphenylcarbonyl)-r-1-cyclohexanol (trans compound).

(3) A mixture comprising 10.68 g of the cis compound obtained in the above (2), 6.10 g of sodium hydroxide, 150 mL of methanol and 120 mL of water was heated at external temperature of 75° C. for 1 hour. After cooling the reaction mixture, the solvent was removed under reduced pressure and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with an aqueous saturated sodium hydrogencarbonate solution, water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure to obtain 6.61 g of c-4-tert-butoxycarbonylamino-4-methyl-r-1-cyclohexanol.

(4) In the same manner as in the above (3) by using 3.50 g of the mixture (1:5) of cis form and trans form obtained in the above (2), 1.77 g of t-4-tert-butoxycarbonylamino-4-methyl-r-1-cyclohexanol was obtained.

#### Reference Examples 10-2 to 10-8

The compounds of Reference Examples 10-2 and 10-3 in Table 6 were obtained in the same manner as in Reference Example 9-1 by using t-4-tert-butoxycarbonylamino-4-methyl-r-1-cyclohexanol (Reference Example 10-1 (4)) and the corresponding starting materials. Also, the compounds of Reference Examples 10-4 to 10-8 in Table 6 were obtained in the same manner as mentioned above by using c-4-tert-butoxycarbonylamino-4-methyl-r-1-cyclohexanol (Reference Example 10-1 (3)) and the corresponding starting materials.

#### Reference Examples 11-1 to 11-38 and 12-1 to 12-96

A mixture comprising 500 mg of trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexanecarboxylic acid, 250 mg

of N-methyl-benzylamine, 434 mg of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 306 mg of 1-hydroxybenzotriazol and 5 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 15 hours. The reaction mixture was made basic by adding an aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure to obtain 691 mg of N-benzyl-trans-4-tert-butoxycarbonylamino-N-methylcyclohexanecarboxamide. A mixture comprising 670 mg of this compound, 5 mL of 4N-hydrochloric acid-dioxane and 5 ml of dioxane was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was concentrated to obtain 585 mg of trans-4-amino-N-benzyl-N-methylcyclohexanecarboxamide hydrochloride (Reference Example 11-1 in Table 7).

Also, the compounds of Reference Examples of 11-2 to 11-38 and 12-1 to 12-96 in Table 7 and Table 8 mentioned below were obtained in the same manner as mentioned above by using the corresponding starting amine compounds (straight chain amine compounds or cyclic secondary amine compounds such as a piperidine compound, a piperazine compound, etc.). (Provided that in case of free compounds, they can be obtained by saturating an aqueous solution of a hydrochloride salt compound with potassium carbonate, and after extracting the solution with chloroform, drying the extract over sodium sulfate and removing the solvent under reduced pressure.) (As the starting amine compounds (a piperidine compound, a piperazine compound, etc.), those synthesized by the methods of Reference Examples 15-1 to 15-11 mentioned below, or known methods or combined methods thereof were used.)

#### Reference Example 12-97

(1) A mixture comprising 4.5 g of trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexanecarboxylic acid, 2.29 g of thiomorpholine, 3.90 g of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, 2.74 g of 1-hydroxybenzotriazol and 30 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 4 hours.

The reaction mixture was made basic by adding an aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was suspended in diisopropyl ether and precipitates were collected by filtration to obtain N-tert-butoxycarbonyl-trans-4-(4-thiomorpholinylcarbonyl)cyclohexylamine.

(2) To 50 ml of a chloroform solution containing 5.4 g of the compound obtained in the above (1) was added 8.9 g of 75%-m-chloroperbenzoic acid under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was made basic by adding an aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was suspended in diisopropyl ether, and precipitates were collected by filtration.

Then, this compound was suspended in 25 mL of, dioxane, 4N hydrochloric acid-dioxane solution (25 mL) was added thereto, and the mixture was stirred for 16 hours. Ether was added to the reaction mixture and precipitates were collected by filtration and dissolved in water. The solution was made basic by adding potassium carbonate, and

extracted with chloroform. After the extract was dried over anhydrous sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was suspended in diisopropyl ether and precipitates were collected by filtration to obtain trans-4-(1,1-dioxo-4-thiomorpholinylcarbonyl) cyclohexylamine

(Reference Example 12-97 in Table 8).

#### Reference Examples 13-1 to 13-7

To 50 ml of a methylene chloride suspension containing 5.07 g of trans-4-(benzyloxycarbonylamino) cyclohexanecarboxylic acid were added 4.0 ml of thionyl chloride and 0.3 ml of N,N-dimethylformamide and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour.

The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and 500 mg of the residual solid was added to 8 ml of an ice-cold methylene chloride solution containing 207 mg of 2-aminopyrimidine and 0.4 ml of triethylamine. After stirring at room temperature for 2 hours, water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with chloroform. The extract was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (solvent: chloroform-methanol (50:1)) to obtain 240 mg of N-benzyloxycarbonyl-trans-4-[(pyrimidin-2-ylamino)carbonyl]cyclohexylamine.

This compound was applied to deprotection treatment to obtain trans-4-[(pyrimidin-2-ylamino)carbonyl] cyclohexylamine (Reference Example 13-1 in Table 8).

Also, the compounds of Reference Examples 13-2 to 13-7 in Table 8 were obtained in the same manner as mentioned above by using the corresponding starting materials instead of 2-aminopyrimidine.

The deprotection was carried out as mentioned below by using hydrogen bromide-acetic acid. That is, the compound was stirred in 3 ml of 30% hydrogen bromide-acetic acid solution at 50° C. for 4 hours. 30 ml of diisopropyl ether was added to the reaction mixture and precipitates were collected by filtration to obtain a hydrobromide of the deprotected compound. This hydrobromide was made into a solution and the solution was saturated with potassium carbonate and extracted with chloroform to obtain a free form.

Provided that the deprotection of the compound of Reference Example 13-2 was carried out by using palladium-carbon as mentioned below. That is, to a methanol-tetrahydrofuran suspension of the compound were added 10% palladium-carbon catalyst and ammonium formate, and the mixture was refluxed. The insolubles were removed by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure.

#### Reference Examples 13-8 to 13-16

Under argon atmosphere, a mixture comprising 1.0 g trans-4-(benzyloxycarbonylamino)cyclohexanecarbonyl chloride, 1.92 g of tributylphenyltin, 61 mg of dichlorobis (triphenylphosphine)palladium and 10 mL of dioxane was stirred at 110° C. for 12 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated by a centrifugal concentrator, and then, the residue was dissolved in tetrahydrofuran and evaporated to dryness with 5 g of silica gel. The resulting residue was purified by silica gel flash chromatography (solvent: ethyl acetate-hexane (1:2) to (1:1)) to obtain 883 mg of N-benzyloxycarbonyl-trans-4-benzoylcyclohexylamine.

870 mg of this compound was stirred with 1.0 g of trimethylsilyl iodide and 5 mL of chloroform under argon

atmosphere at room temperature for 2 hours. Disappearance of the starting material was confirmed by TLC, 0.17 mL of methanol and 5 mL of diethyl ether were added to the reaction mixture and the mixture was stirred at room temperature for 3 days. The resulting precipitates were collected by filtration, washed with anhydrous diethyl ether, and dried to obtain 830 mg of trans-4-benzoylcyclohexylamine (Reference Example 13-8 in Table 8).

Also, the compounds of Reference Examples 13-9 to 13-16 in Table 8 were obtained in the same manner as mentioned above.

#### Reference Example 13-17

(1) trans-4-Methoxycarbonylcyclohexane-1-carbonyl chloride was obtained from 5 g of trans-4-methoxycarbonylcyclohexane-1-carboxylic acid and oxalyl chloride. 7.58 g of morpholine was added dropwise to 50 mL of a methylene chloride solution thereof under ice-cooling, and the mixture was stirred for 2 hours. The reaction mixture was poured into an aqueous 10% citric acid solution, extracted with chloroform, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (solvent: ethyl acetate-hexane (1:1) to ethyl acetate-chloroform (1:1)) and crystallized from hexane to obtain 6.49 g of trans-1-methoxycarbonyl-4-(morpholinocarbonyl)cyclohexane.

(2) Under argon atmosphere, 10 mL of a tetrahydrofuran solution containing 2.0 g of the compound obtained in the above (1) was added dropwise to 40 mL of a hexane-tetrahydrofuran (3:5) solution containing LDA (lithium diisopropylamide) (0.024 mol) prepared at the time of using at -78° C. and the temperature of the mixture was elevated to -30° C. over 2 hours, while stirring. The reaction mixture was cooled again to -78° C., reacted with 1.46 mL of methyl iodide, and allowed to stand to 0° C., and then, water was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was successively washed with an aqueous 10% citric acid solution, water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (solvent: ethyl acetate-hexane (1:2) to (1:1)) to obtain 1.47 g of isomeric mixture of 1-methoxycarbonyl-1-methyl-4-(morpholinocarbonyl)cyclohexane. This mixture was stirred in a mixture comprising 158 mg of sodium hydroxide, 1 mL of ethanol and 1 mL of water at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was extracted with diethyl ether, the extract was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was recrystallized from a mixed solvent comprising diethyl ether-hexane to obtain 592 mg of single isomer of 1-methoxycarbonyl-1-methyl-4-(morpholinocarbonyl)cyclohexane.

(3) 546 mg of the compound (single isomer) obtained in the above (2) was stirred in a mixture comprising 251 mg of sodium hydroxide, 5 mL of methanol and 10 mL of water at 110° C. for 2 hours. After cooling, pH of the reaction mixture was adjusted to 3 by 10% hydrochloric acid, extracted three times with chloroform, the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. 5 mL of a toluene solution containing 479 mg of the resulting compound (carboxylic acid), 550 mg of diphenylphosphoryl azide and 216 mg of benzyl alcohol was stirred under heating for 12 hours. After cooling, an aqueous 10% citric acid solution

was added to the reaction mixture, and the toluene layer was separated, washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel flash chromatography (solvent: ethyl acetate-hexane (1:2)) to (1:1) to obtain 387 mg of N-benzyloxycarbonyl-1-methyl-4-(morpholinocarbonyl)cyclohexylamine.

This compound was deprotected by treating with trimethylsilyl iodide to obtain 1-methyl-4-(morpholinocarbonyl)cyclohexylamine (Reference Example 13-17 in Table 8).

#### Reference Examples 13-18 to 13-21

N-tert-butoxycarbonyl-trans-4-(1-piperazinylcarbonyl)cyclohexylamine was obtained by treating trans-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexanecarboxylic acid and piperazine in the same manner as in the above-mentioned Reference Example 11-1.

Methyl chlorocarbonate was added dropwise to a mixture comprising 400 mg of this compound, 260 mg of triethylamine and 8 mL of methylene chloride under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was successively washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was suspended in diisopropyl ether and precipitates were collected by filtration to obtain 410 mg N-tert-butoxycarbonyl-trans-4-(4-methoxycarbonyl-1-piperazinylcarbonyl)cyclohexylamine.

This compound was deprotected under acidic conditions according to the conventional method and the acidic mixture was returned to basic to obtain trans-4-(4-methoxycarbonyl-1-piperazinylcarbonyl)cyclohexylamine (Reference Example 13-18 of Table 8).

Also, the compounds of Reference Examples 13-19 to 13-21 in Table 8 were obtained in the same manner as mentioned above.

#### Reference Example 13-22

A mixture comprising 623 mg of N-tert-butoxycarbonyl-trans-4-(piperazinocarbonyl)cyclohexylamine, 340 mg of 3,4-diethoxy-3-cyclobuten-1,2-dione and 5 ml of ethanol was stirred at room temperature for 2.5 days. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (solvent: chloroform-methanol (50:1)) and subsequently triturated with ether.

This compound was deprotected by treating with hydrochloric acid-dioxane to obtain trans-4-[4-(4-ethoxy-1,2-dioxo-3-cyclobuten-3-yl)piperazinylcarbonyl]cyclohexylamine (Reference Example 13-22 in Table 8).

#### Reference Example 13-23

(1) A mixture comprising 1101 mg of N-benzyloxycarbonylpiperazine, 1131 mg of 3,4-dibutoxy-3-cyclobutene-1,2-dione and 5 ml of ethanol was stirred at room temperature for 25 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (solvent: chloroform-ethyl acetate (19:1)) to obtain 1570 mg of 1-benzyloxycarbonyl-4-(4-butoxy-1,2-dioxo-3-cyclobuten-3-yl)-piperazine.

This compound was deprotected by treating with palladium-carbon in the presence of 3 ml of 10% hydrochloric acid under hydrogen atmosphere to obtain 4-(4-butoxy-1,2-dioxo-3-cyclobuten-3-yl)-piperazine.

(2) The compound obtained in the above (1) was reacted with trans-(4-benzyloxycarbonylamino)cyclohexanecarbonyl chloride in methylene chloride in the presence of triethylamine to obtain N-benzyloxycarbonyl-trans-4-[4-(4-butoxy-1,2-dioxo-3-cyclobuten-3-yl)piperazinocarbonyl]cyclohexylamine.

(3) The compound obtained in the above (2) and dimethylamine hydrochloride were reacted in ethanol in the presence of triethylamine to obtain N-benzyloxycarbonyl-trans-4-[4-(4-dimethylamino-1,2-dioxo-3-cyclobuten-3-yl)piperazinylcarbonyl]cyclohexylamine. This compound was deprotected by treating with trimethylsilyl iodide to obtain trans-4-[4-(4-dimethylamino-1,2-dioxo-3-cyclobuten-3-yl)piperazinylcarbonyl]cyclohexylamine (Reference Example 13-23 in Table 8).

#### Reference Example 13-24

0.15 ml of triethylamine and 0.07 ml of methanesulfonyl chloride were added to 10 ml of a tetrahydrofuran-methylene chloride suspension containing 0.31 g of N-benzyloxycarbonyl-trans-4-[(5-hydroxymethyl-2-isoindolyl)carbonyl]cyclohexylamine under ice-cooling, and the mixture was stirred under ice-cooling for 1 hour. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. After the extract was dried over sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure. To the residue were added 5 ml of dimethylformamide and 0.25 ml of morpholine, and the mixture was stirred at room temperature overnight. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. After the extract was dried over anhydrous sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (solvent: chloroform-methanol=100:1). This compound was treated with palladium-carbon under hydrogen atmosphere to obtain trans-4-[(5-morpholinomethyl-2-isoindolyl)carbonyl]cyclohexylamine (Reference Example 13-24 in Table 8).

#### Reference Examples 13-25 to 13-29

(1) 20 g of manganese dioxide was added to 120 ml of a chloroform solution containing 4.0 g of N-benzyloxycarbonyl-trans-4-[(5-hydroxymethyl-2-isoindolyl)carbonyl]cyclohexylamine, and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Manganese dioxide was removed by filtration through Celite and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was suspended in hexane-ethyl acetate and the crystals were collected by filtration to obtain N-benzyloxycarbonyl-trans-4-[(5-formyl-2-isoindolyl)carbonyl]cyclohexylamine.

(2) To an aqueous solution containing 3.35 g of silver nitrate were added 2.75 g of the compound obtained in the above (1) and 110 ml of ethanol under ice-cooling, and then, an aqueous solution containing 2.61 g of potassium hydroxide was added dropwise thereto. The mixture was stirred under ice-cooling for 1 hour and separated by filtration through Celite, and then, the solvent was removed under reduced pressure. To the residue was added 50 ml of an aqueous 1N hydrochloric acid solution and the mixture was extracted with chloroform. After the extract was dried over anhydrous sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was suspended in hexane-ether and the crystals were collected by filtration to obtain N-benzyloxycarbonyl-trans-4-[(5-carboxy-2-isoindolyl)carbonyl]cyclohexylamine.

(3) The compound obtained in the above (2) was used and condensed with a starting amine compound in the same

manner as in Reference Example 11-1, and subsequently treated with palladium-carbon under hydrogen atmosphere to obtain trans-4-[(5-dimethylaminocarbonyl-2-isoindolyl)carbonyl]cyclohexylamine (Reference 13-25 in Table 8).

Also, the compounds of Reference Examples 13-26 to 13-29 in Table 8 were obtained in the same manner as mentioned above.

#### Reference Examples 13-30 to 13-33

(1) 2.6 g of tert-butylcarbamate, 3.5 ml of triethylsilane and 1.15 ml of trifluoroacetic acid were added to 25 ml of an acetonitrile suspension containing 3.0 g of N-benzoyloxycarbonyl-trans-4-[(5-formyl-2-isoindolyl)carbonyl]cyclohexylamine (the compound obtained in Reference Example 13-25 (1)), and the mixture was stirred at room temperature overnight. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with chloroform. After the extract was dried over anhydrous sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was suspended in hexane-ethyl acetate and the crystals were collected by filtration to obtain N-benzoyloxycarbonyl-trans-4-[(5-tert-butoxycarbonylaminoethyl-2-isoindolyl)carbonyl]cyclohexylamine.

(2) The compound obtained in the above (1) was treated with palladium-carbon under hydrogen atmosphere to obtain trans-4-[(5-tert-butoxycarbonylaminoethyl-2-isoindolyl)carbonyl]cyclohexylamine (Reference Example 13-30 in Table 8).

(3) The compound obtained in the above (1) was treated with 4N hydrochloric acid-dioxane to obtain N-benzoyloxycarbonyl-trans-4-[(5-aminomethyl-2-isoindolyl)carbonyl]cyclohexylamine-hydrochloride.

(4) 0.25 ml of cyclopropanecarbonyl chloride was added to 5 ml of a methylene chloride-pyridine solution containing 0.5 g of the compound (hydrochloride) obtained in the above (3), and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Diluted aqueous hydrochloric acid solution was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with chloroform. After the extract was dried over anhydrous sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (solvent: chloroform-methanol=50:1) to obtain crystals. This compound was treated with palladium-carbon under hydrogen atmosphere to obtain trans-4-[(5-cyclopropylcarbonylaminoethyl-2-isoindolyl)carbonyl]cyclohexylamine (Reference Example 13-31 in Table 8).

Also, the compounds of Reference Examples 13-32 to 13-33 in Table 8 were obtained in the same manner as mentioned above.

#### Reference Example 13-34

(1) 0.08 g of hydroxylamine hydrochloride and 0.09 g of sodium formate were added to 3 ml of a formic acid solution containing 0.3 g of N-benzoyloxycarbonyl-trans-4-[(5-formyl-2-isoindolyl)carbonyl]cyclohexylamine (the compound obtained in Reference Example 13-25 (1)), and the mixture was refluxed for 3 hours. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. After the extract was dried over anhydrous sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by NH silica gel chromatography (solvent: chloroform-ethyl acetate=50:1), and the resulting compound was treated with trimethylsilyl iodide to obtain trans-4-[(5-cyano-2-isoindolyl)carbonyl]cyclohexylamine hydroiodide (Reference Example 13-34 in Table 8).

#### Reference Examples 13-35 to 13-46

(1) 17.33 g of stannous chloride was added to a hydrated ethanol (120 ml of ethanol+1.2 ml of water) suspension containing 6.08 g of N-benzoyloxycarbonyl-trans-4-[(6-nitro-1-indolyl)carbonyl]cyclohexylamine (the compound obtained in the same manner as in Reference Example 13-1 before deprotection), and the mixture was refluxed under argon atmosphere for 4.5 hours. An aqueous 10% sodium hydroxide solution was added to the reaction mixture to adjust pH of the mixture to pH 9 to 10, the mixture was diluted with 300 ml of chloroform and dried over anhydrous magnesium sulfate, and then, the insolubles were removed by filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (solvent: chloroform-ethyl acetate (2:1)) to obtain 4.72 g of N-benzoyloxycarbonyl-trans-4-[(6-amino-1-indolyl)carbonyl]cyclohexylamine.

(2) 0.12 ml of pyridine and 0.104 ml of acetic anhydride were added to 10 ml of a methylene chloride solution containing 396 mg of the compound obtained in the above (1), and the mixture was stirred for 5 hours. 5% hydrochloric acid was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with chloroform. The extracted layer was successively washed with water and an aqueous saturated sodium bicarbonate solution and dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (solvent: chloroform-ethyl acetate (1:1)).

This compound was deprotected by treating with palladium-carbon to obtain trans-4-[(6-acetylamino-1-indolyl)carbonyl]cyclohexylamine (Reference Example 13-35 in Table 8).

Also, the compounds of Reference Examples 13-36 to 13-37 in Table 8 were obtained in the same manner as mentioned above.

(3) 0.085 ml of methanesulfonyl chloride was added to 10 ml of a pyridine solution containing 400 mg of the compound obtained in the above (1) at room temperature, and the mixture was stirred for 5 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, the residue was dissolved in chloroform, washed successively with 5% hydrochloric acid, water and an aqueous saturated sodium bicarbonate solution and dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (solvent: chloroform-ethyl acetate (2:1)).

This compound was deprotected by treating with palladium-carbon to obtain trans-4-[(6-methylsulfonylamino-1-indolyl)carbonyl]cyclohexylamine (Reference Example 13-38 in Table 8).

(4) 15 ml of N,N-dimethylformamide solution containing 403 mg of the compound obtained in the above (1), 169 mg of N,N-dimethylglycine hydrochloride, 243 mg of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydrochloride, 173 mg of 1-hydroxybenzotriazole and 0.181 ml of triethylamine in was stirred at room temperature for 5 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, the residue was dissolved in ethyl acetate, successively washed with an aqueous saturated sodium bicarbonate solution, water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (solvent: chloroform-methanol (50:1)).

This compound was deprotected by treating with palladium-carbon to obtain trans-4-[(6-(dimethylamino)

methylcarbonyl-1-indoliny]carbonyl}cyclohexylamine (Reference Example 13-39 in Table 8).

(5) 0.8 ml of an aqueous 37% formalin solution and 635 mg of sodium triacetoxyborohydride were added to 10 ml of an acetonitrile suspension containing 402 mg of the compound obtained in the above (1) at room temperature, and the mixture was stirred for 1.5 hours. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The extracted layer was washed with water and brine in order, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (solvent: chloroform-ethyl acetate (2:1)).

This compound was deprotected by treating with palladium-carbon to obtain trans-4-[(6-dimethylamino-1-indoliny]carbonyl}cyclohexylamine (Reference Example 13-40 in Table 8).

(6) The compounds of Reference Examples 13-41 to 13-46 were obtained in the same manner as in the above (1) to (5) except for using N-benzyloxycarbonyl-trans-4-[(5-nitro-1-indoliny]carbonyl}cyclohexylamine (the compound obtained in the same manner as in Reference Example 13-1) as a starting material.

#### Reference Examples 13-47 to 13-52

451 mg of potassium carbonate and 238 mg of 2-(dimethylamino)ethyl chloride hydrochloride were added to 5 ml of a N,N-dimethylformamide solution containing 400 mg of N-benzyloxycarbonyl-trans-4-[(5-hydroxy-1-indoliny]carbonyl}cyclohexylamine (the compound obtained in the same manner as in Reference Example 13-1), and the mixture was stirred at 50° C. for 19 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and a solution of the residue in chloroform was washed with water, dried over sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (solvent: chloroform-methanol (30:1)).

100 mg of 10% palladium-carbon catalyst and 920 mg of ammonium formate were added to 10 ml of methanol-10 ml of tetrahydrofuran suspension containing this compound, and the mixture was refluxed for 17 hours. The insolubles were removed by filtration, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to obtain 281 mg of trans-4-[(5-(2-dimethylaminoethyl)oxy-1-indoliny]carbonyl}cyclohexylamine (Reference Example 13-47 in Table 8).

Also, the compounds of Reference Examples 13-48 to 13-52 in Table 8 were obtained in the same manner as mentioned above.

#### Reference Examples 14-1 to 14-16

A mixture comprising 400 mg of cis-4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexanecarboxylic acid, 216 mg of 4-hydroxypiperidine, 244 mg of 1-hydroxybenzotriazole, 686 mg of O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphate, 398  $\mu$ l of N-methylmorpholine and 11 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 14 hours. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with an aqueous 10% citric acid solution, water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then, the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in 5 ml of dioxane, then, 6 ml of 4N hydrochloric acid-

dioxane was added thereto, and the mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was concentrated, methanol was added to the residue and the mixture was concentrated under reduced pressure. Next, ether was added to the residue, and the mixture was concentrated under reduced pressure to obtain cis-4-(4-hydroxypiperidinocarbonyl}cyclohexylamine.hydrochloride (Reference Example 14-1 in Table 8).

Also, the compounds of Examples 14-2 to 14-16 in Table 8 were obtained in the same manner as mentioned above, using the corresponding starting materials. (Provided that in case of free compounds, they can be obtained by saturating an aqueous solution of a hydrochloride salt compound with potassium carbonate, and after extracting the solution with chloroform, drying the extract over anhydrous sodium sulfate and removing the solvent under reduced pressure.)

#### Reference Example 15-1

To a dimethylformamide (7 ml) solution containing N-(tert-butoxycarbonyl)piperazine (1.0 g) were added potassium carbonate (742 mg) and then butyl iodide (1.09 g), and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours to undergo reaction, thereby obtaining N-tert-butoxycarbonyl-N-butylpiperazine. This compound was acid-treated with hydrochloric acid to obtain N-butylpiperazine.dihydrochloride.

Also, N-isopropylpiperazine.dihydrochloride was obtained in the same manner as mentioned above.

#### Reference Example 15-2

Dimethylamine hydrochloride (430 mg) was added to a methylene chloride (10 ml) solution containing 4-(tert-butoxycarbonyl)piperidone (1.0 g), and under ice-cooling, triethylamine (0.84 ml) and triacetoxyborohydride (1.17 g) were further added thereto, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours to undergo reaction, thereby obtaining N-tert-butoxycarbonyl-4-dimethylaminopiperidine. This compound was acid-treated with hydrochloric acid to obtain 4-(dimethylamino)piperidine.dihydrochloride.

#### Reference Example 15-3

Sodium triacetoxyborohydride (10.51 g) was added to a methylene chloride (50 ml) solution containing N-formylpiperazine (5.08 g) and cyclohexanecarboxaldehyde (7.50 g) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours to undergo reaction, thereby obtaining 1-formyl-4-cyclohexylmethylpiperazine, which was then acid-treated with hydrochloric acid to obtain 1-(cyclohexylmethyl)piperazine.hydrochloride.

#### Reference Example 15-4

60% Sodium hydride (0.232 g) was gradually added to a tetrahydrofuran (4.5 ml) solution containing 1-tert-butoxycarbonyl-4-hydroxypiperidine (0.900 g) and 2-chloropyrimidine (0.666 g), and 2 hours later, dimethyl sulfoxide (1.0 ml) was added thereto, and the mixture was stirred at room temperature for 1 day to undergo reaction, thereby obtaining 1-tert-butoxycarbonyl-4-(2-pyrimidinylloxy)piperidine. This compound was acid-treated with hydrochloric acid to obtain 4-(2-pyrimidinylloxy)piperidine.hydrochloride.



45

Also, the following compounds were obtained in the same manner as mentioned above.

4-(5-Cyano-2-pyridyloxy)piperidine.hydrochloride  
4-(5-Bromo-2-pyrimidinylloxy)piperidine.hydrochloride  
4-(p-Nitrophenoxy)piperidine.hydrochloride

## Reference Example 15-5

A mixture comprising N-(tert-butoxycarbonyl)piperidine-4-carboxylic acid (700 mg), morpholine (319  $\mu$ L), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide (702 mg), 1-hydroxybenzotriazole (495 mg) and N,N-dimethylformamide (9 ml) was stirred at room temperature for 16 hours to undergo reaction, and the resulting compound was acid-treated with hydrochloric acid to obtain 4-(morpholinocarbonyl)piperidine.hydrochloride.

Also, the following compounds were obtained in the same manner as mentioned above.

4-(Diethylaminocarbonyl)piperidine.hydrochloride  
4-(N-methyl-N-benzylaminocarbonyl)piperidine.hydrochloride  
4-(p-Chlorophenylaminocarbonyl)piperidine.hydrochloride

## Reference Example 15-6

A mixture comprising 4-amino-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidine (700 mg), benzoic acid (512 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide (804 mg), 1-hydroxybenzotriazole (567 mg) and N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 16 hours to undergo reaction, and the resulting compound was acid-treated with hydrochloric acid to obtain 4-(benzoylamino)piperidine.hydrochloride.

Also, the following compounds were obtained in the same manner as mentioned above.

4-(2-Pyridylcarbonylamino)piperidine.hydrochloride  
4-(Cyclohexylcarbonylamino)piperidine.hydrochloride

## Reference Example 15-7

An acetonitrile (7 ml) solution containing N-(tert-butoxycarbonyl)piperazine (700 mg), N-methyl-N-phenylcarbamoyl chloride (700 mg) and triethylamine (1.05 mL) was stirred at room temperature for 15 hours to undergo reaction, and the resulting compound was acid-treated with hydrochloric acid to obtain 1-(N-methyl-N-phenylaminocarbonyl)piperazine.hydrochloride.

## Reference Example 15-8

Methanesulfonyl chloride (3.65 ml) was added to a methylene chloride (50 ml) solution containing N-formylpiperazine (5.08 g) and triethylamine (6.85 ml) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours to undergo reaction, thereby obtaining 1-formyl-4-methanesulfonylpiperazine. This compound was acid-treated with hydrochloric acid to obtain 1-methanesulfonylpiperazine.hydrochloride. Also, 1-(phenylsulfonyl)piperazine.hydrochloride was obtained in the same manner as mentioned above by using the corresponding starting material.

## Reference Example 15-9

0.84 ml of triethylamine and 0.37 ml of methanesulfonyl chloride were added to 10 ml of a tetrahydrofuran solution

46

containing 0.99 g of 2-tert-butoxycarbonyl-5-(hydroxymethyl)isoindoline under ice-cooling, and the mixture was stirred under ice-cooling for 1 hour. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. After the extract was dried over sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure. To the residue were added 20 ml of ethanol and 1.02 ml of diisopropylethylamine, and the mixture was refluxed for 30 minutes. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and ethyl acetate and an aqueous 5% hydrochloric acid solution were added to the residue, followed by the extraction. After the extract was dried over sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (solvent: hexane-ethyl acetate=4:1) to obtain an oily product. This oily product was dissolved in 5 ml of dioxane, then, 8 ml of 4N hydrochloric acid-dioxane was added thereto, and the mixture was stirred at room temperature. The precipitates precipitated by addition of 20 ml of ether were collected by filtration and washed with ether to obtain 5-(ethoxymethyl)isoindoline.hydrochloride.

Also, the following compounds were obtained in the same manner as mentioned above.

5-(Methoxymethyl)isoindoline.hydrochloride  
5-(Isopropoxyloxymethyl)isoindoline.hydrochloride

## Reference Example 15-10

0.85 ml of triethylamine and 0.35 ml of methyl chloroformate were added to 8 ml of a methylene chloride solution containing 0.72 g of 5-amino-2-tert-butoxycarbonylisoindoline, and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. After the extract was dried over anhydrous sodium sulfate, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (solvent: chloroform-ethyl acetate=2:1) to obtain an oil. This oil was dissolved in 5 ml of dioxane, then, 8 ml of 4N hydrochloric acid-dioxane was added thereto, and the mixture was stirred at room temperature. The precipitates precipitated by addition of 20 ml of ether were collected by filtration and washed with ether to obtain 5-(methoxycarbonylamino)isoindoline.hydrochloride.

Also, the following compounds were obtained in the same manner as mentioned above.

5-(Acetylamino)isoindoline.hydrochloride

## Reference Example 15-11

2-tert-Butoxycarbonyl-5-aminoisoindoline (the compound obtained in the same manner as in WO 00/23428) and dimethylglycine were used as starting materials and reacted in the same manner as in Reference Example 11-1 to obtain 5-(dimethylaminomethylcarbonylamino)isoindoline.

In the following Table 1a to Table 1d and Table 2 to Table 8, chemical structures and physical properties of the compounds of the above Examples and Reference Examples are shown. (In Tables, "Me" represents a methyl group. Also, in Tables, MS.APCI (m/z) represents mass spectrometric value (atmospheric pressure chemical ionization mass spectrum).)



TABLE 1a

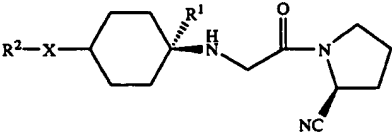
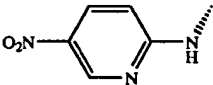
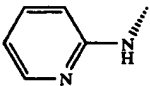
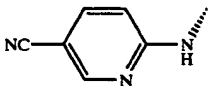
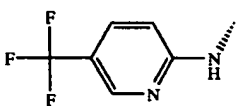
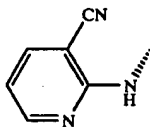
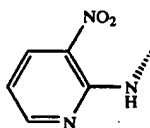
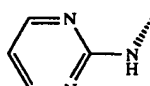
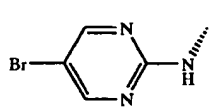
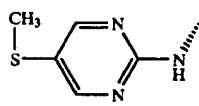
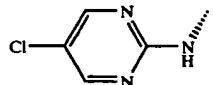
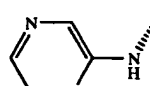
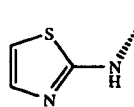
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
1a-1		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 373 [M + H] <sup>+</sup>
1a-2		H	2HCl	Brownish powder MS · APCI (m/z): 328 [M + H] <sup>+</sup>
1a-3		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 353 [M + H] <sup>+</sup>
1a-4		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 396 [M + H] <sup>+</sup>
1a-5		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 353 [M + H] <sup>+</sup>
1a-6		H	2HCl	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 373 [M + H] <sup>+</sup>
1a-7		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 329 [M + H] <sup>+</sup>
1a-8		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 407, 409 [M + H] <sup>+</sup>
1a-9		H	2HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 375 [M + H] <sup>+</sup>
1a-10		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 363 [M + H] <sup>+</sup>
1a-11		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 329 [M + H] <sup>+</sup>
1a-12		H	HCl	Pale brownish powder MS · APCI (m/z): 334 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1a-continued

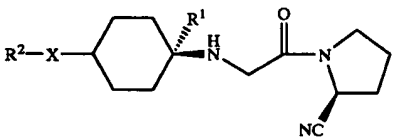
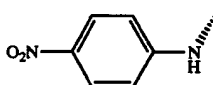
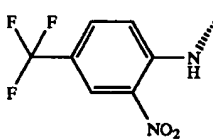
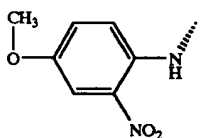
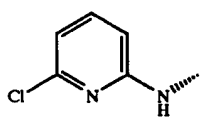
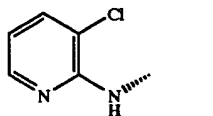
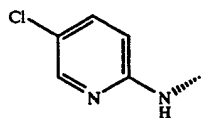
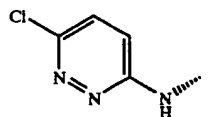
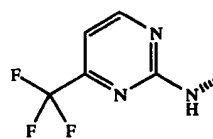
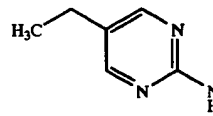
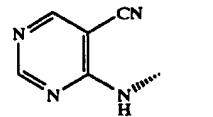
				
Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
1a-13		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 372 [M + H]
1a-14		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 440 [M + H]
1a-15		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 402 [M + H]
1a-16		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 364, 362
1a-17		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 364, 362
1a-18		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 364, 362
1a-19		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 365, 363
1a-20		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 397
1a-21		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 357
1a-22		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 354

TABLE 1a-continued

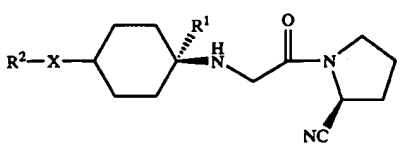
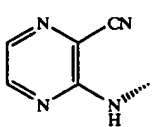
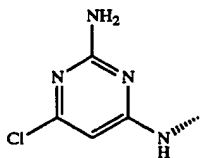
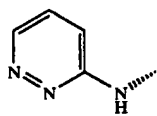
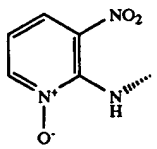
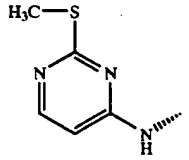
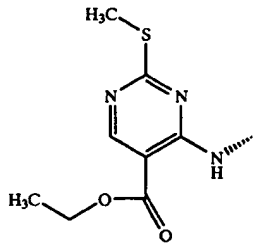
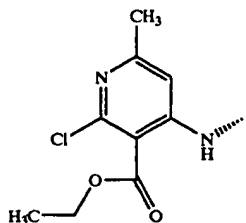
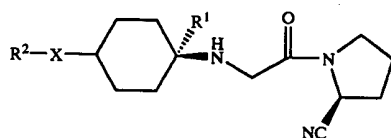
		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
1a-23		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 354
1a-24		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 378 [M + H] <sup>+</sup>
1a-25		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 329
1a-26		H	HCl	Brownish powder MS · APCI (m/z): 389 [M + H]
1a-27		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 375 [M + H] <sup>+</sup>
1a-28		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 447 [M + H] <sup>+</sup>
1a-29		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 448 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1a-continued



Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
1a-30		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 477 [M + H] <sup>+</sup>
1a-31		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 483 [M + H] <sup>+</sup>
1a-32		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 486 [M + H] <sup>+</sup>
1a-33		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 444 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1a-continued

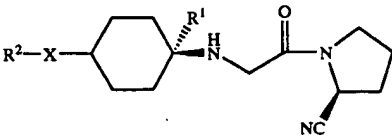
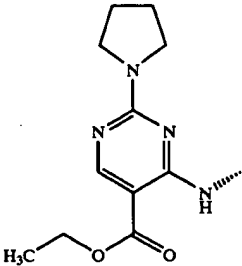
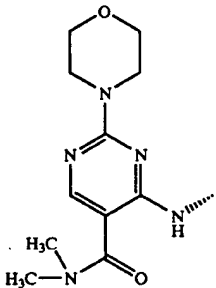
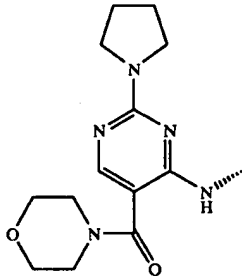
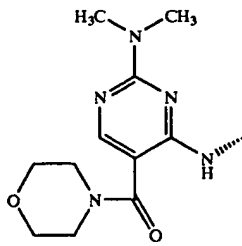
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
1a-34		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 470 [M + H] <sup>+</sup>
1a-35		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 485 [M + H] <sup>+</sup>
1a-36		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 511 [M + H] <sup>+</sup>
1a-37		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 485 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1a-continued

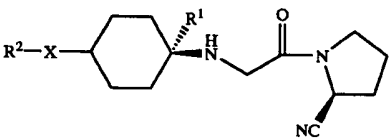
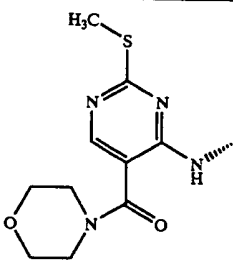
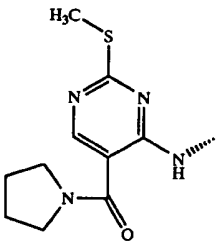
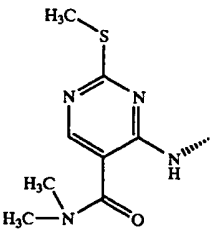
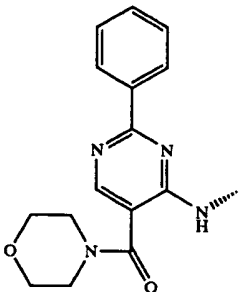
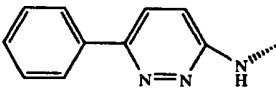
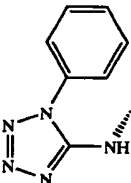
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
1a-38		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 488 [M + H] <sup>+</sup>
1a-39		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 472 [M + H] <sup>+</sup>
1a-40		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 446 [M + H] <sup>+</sup>
1a-41		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 518 [M + H] <sup>+</sup>
1a-42		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 405
1a-43		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 395 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1a-continued

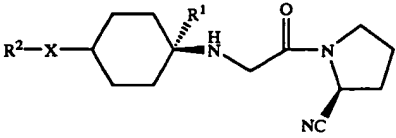
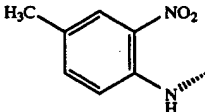
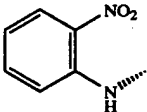
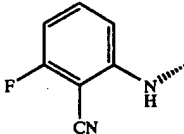
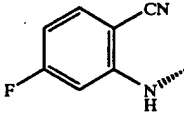
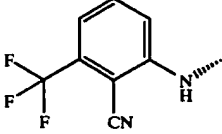
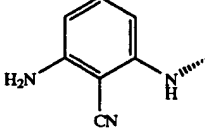
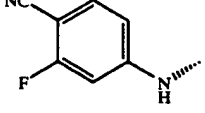
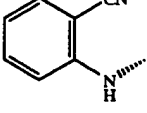
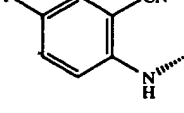
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
1a-44		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 386
1a-45		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 372
1a-46		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 370
1a-47		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 370
1a-48		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 420
1a-49		H	3HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 367
1a-50		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 370
1a-51		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 352 [M + H]
1a-52		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 370 [M + H]

TABLE 1a-continued

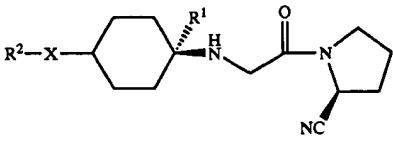
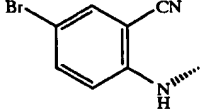
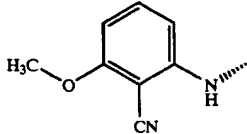
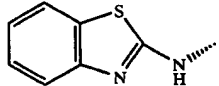
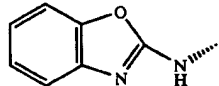
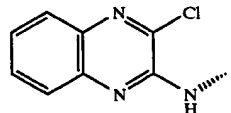
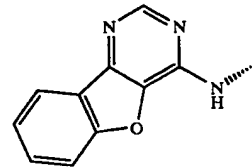
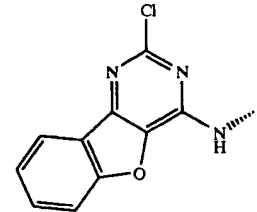
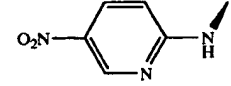
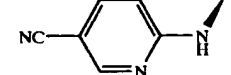
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
1a-53		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 432, 430 [M + H]
1a-54		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 382 [M + H]
1a-55		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 384 [M + H] <sup>+</sup>
1a-56		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 368 [M + H] <sup>+</sup>
1a-57		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 413 [M + H] <sup>+</sup>
1a-58		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 419 [M + H] <sup>+</sup>
1a-59		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 453 [M + H] <sup>+</sup>
1a-60		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 373 [M + H] <sup>+</sup>
1a-61		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 353 [M + H] <sup>+</sup>



TABLE 1a-continued

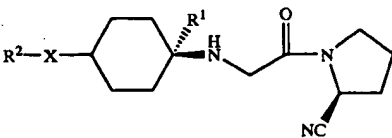
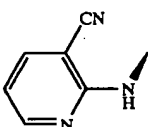
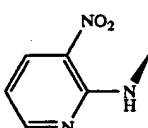
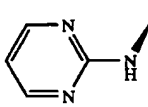
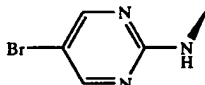
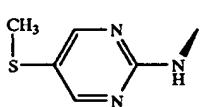
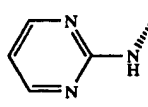
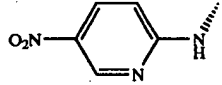
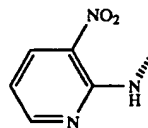
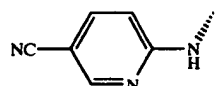
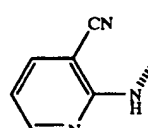
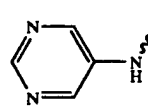
				
Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
1a-62		H	2HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 353 [M + H] <sup>+</sup>
1a-63		H	2HCl	Pale brownish powder MS · APCI (m/z): 373 [M + H] <sup>+</sup>
1a-64		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 329 [M + H] <sup>+</sup>
1a-65		H	2HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 409 [M + H] <sup>+</sup>
1a-66		H	2HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 375 [M + H] <sup>+</sup>
1a-67		Me	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 343 [M + H] <sup>+</sup>
1a-68		Me	2HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 387 [M + H] <sup>+</sup>
1a-69		Me	2HCl	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 387 [M + H] <sup>+</sup>
1a-70		Me	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 367 [M + H] <sup>+</sup>
1a-71		Me	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 367 [M + H] <sup>+</sup>
1a-72		Me	2HCl	Brownish powder MS · APCI (m/z): 343 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1a-continued

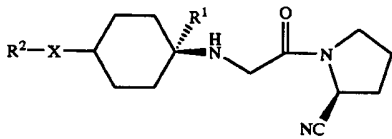
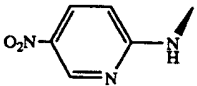
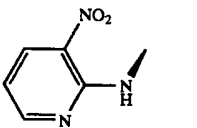
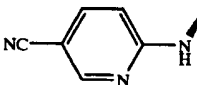
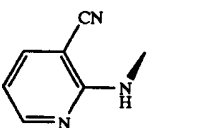
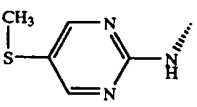
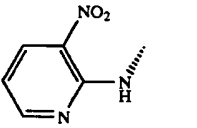
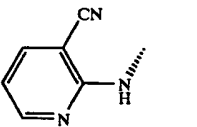
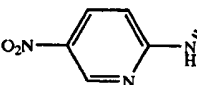
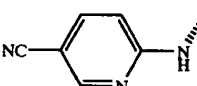
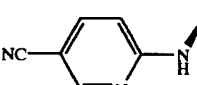
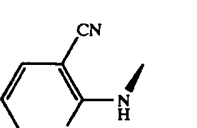
		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
Example No.	R <sup>2</sup> -X-			
1a-73		Me	2HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 387 [M + H] <sup>+</sup>
1a-74		Me	2HCl	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 387 [M + H] <sup>+</sup>
1a-75		Me	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 367 [M + H] <sup>+</sup>
1a-76		Me	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 367 [M + H] <sup>+</sup>
1a-77		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 405 [M + H] <sup>+</sup>
1a-78		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 403 [M + H] <sup>+</sup>
1a-79		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 383 [M + H] <sup>+</sup>
1a-80		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 403 [M + H] <sup>+</sup>
1a-81		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 383 [M + H] <sup>+</sup>
1a-82		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 383 [M + H] <sup>+</sup>
1a-83		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 383 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1a-continued

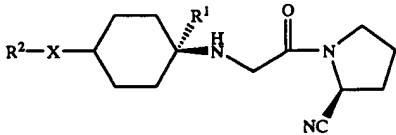
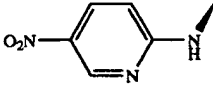
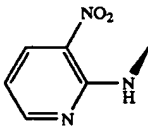
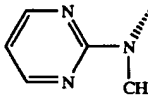
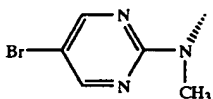
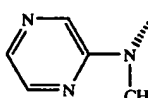
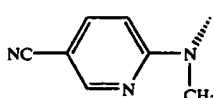
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
1a-84		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 403 [M + H] <sup>+</sup>
1a-85		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 403 [M + H] <sup>+</sup>
1a-86		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 343 [M + H] <sup>+</sup>
1a-87		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 421 [M + H] <sup>+</sup>
1a-88		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 343 [M + H] <sup>+</sup>
1a-89		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 367 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1b

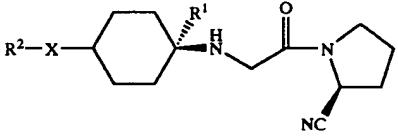
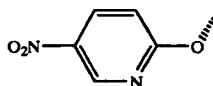
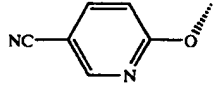
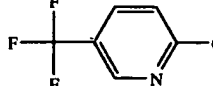
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
1b-1		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 374 [M + H] <sup>+</sup>
1b-2		H	HCl	Colorless crystal Gradually decomposed around at melting point: 233° C. MS · APCI (m/z): 354 [M + H] <sup>+</sup>
1b-3		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 397 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1b-continued

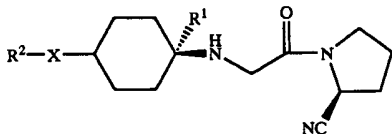
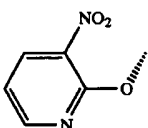
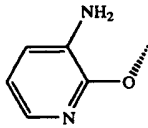
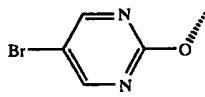
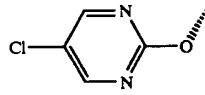
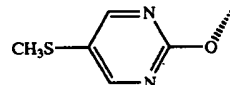
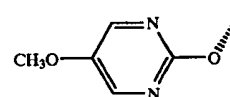
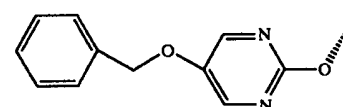
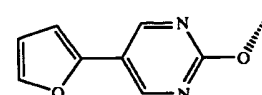
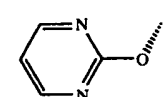
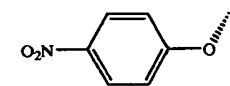
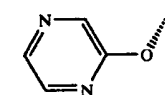
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
1b-4		H	HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 374 [M + H] <sup>+</sup>
1b-5		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 344 [M + H] <sup>+</sup>
1b-6		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 410 [M + H] <sup>+</sup>
1b-7		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 364 [M + H] <sup>+</sup>
		Free form		Colorless crystal Melting point: 129–130° C. (decomposed)
1b-8		H	HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 376 [M + H] <sup>+</sup>
1b-9		H	HCl	Colorless MS · APCI (m/z): 360 [M + H] <sup>+</sup>
1b-10		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 436 [M + H] <sup>+</sup>
1b-11		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 396 [M + H] <sup>+</sup>
1b-12		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 330 [M + H] <sup>+</sup>
1b-13		H	HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 373 [M + H] <sup>+</sup>
1b-14		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 330 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1b-continued

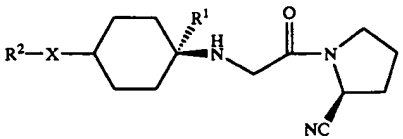
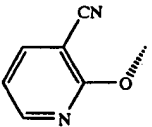
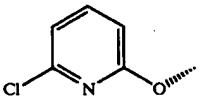
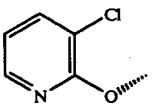
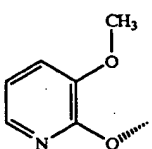
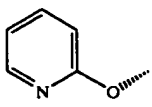
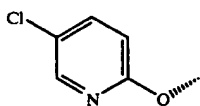
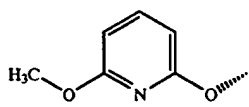
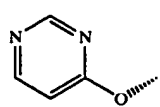
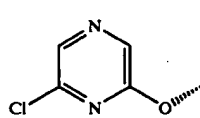
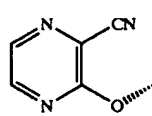
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
1b-15		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 354 [M + H] <sup>+</sup>
1b-16		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 365, 363
1b-17		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 365, 363
1b-18		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 359
1b-19		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 329
1b-20		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 365, 363
1b-21		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 359
1b-22		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 330 [M + H] <sup>+</sup>
1b-23		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 366, 364
1b-24		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 355

TABLE 1b-continued

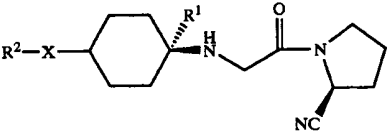
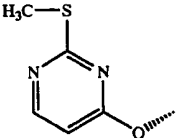
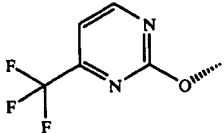
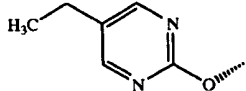
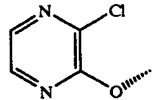
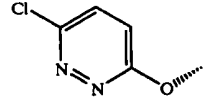
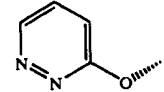
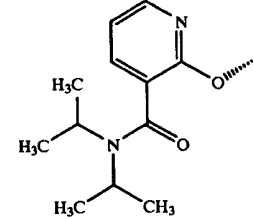
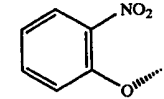
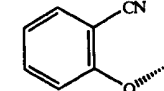
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup> Salt	Physical properties, etc.
			
1b-25		H HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 376 [M + H] <sup>+</sup>
1b-26		H HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 398
1b-27		H HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 358
1b-28		H HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 366, 364
1b-29		H HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 366, 364
1b-30		H HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 330
1b-31		H 2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 456
1b-32		H HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 373
1b-33		H HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 353 [M + H]

TABLE 1b-continued

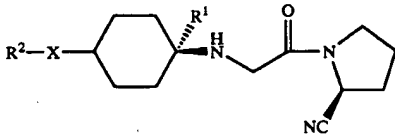
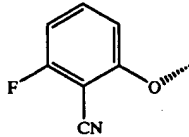

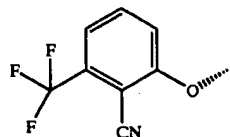
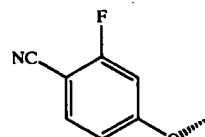
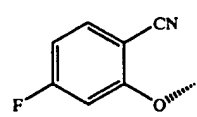
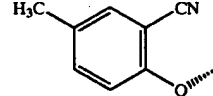
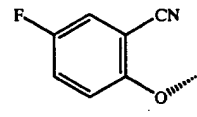
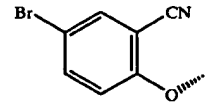
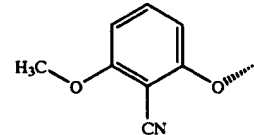
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
1b-34		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 371 [M + H] <sup>+</sup>
1b-35		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 371 [M + H] <sup>+</sup>
1b-36		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 421 [M + H] <sup>+</sup>
1b-37		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 371 [M + H] <sup>+</sup>
1b-38		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 371 [M + H] <sup>+</sup>
1b-39		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 367 [M + H]
1b-40		H	HCl	Pale brownish powder MS · APCI (m/z): 371 [M + H]
1b-41		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 433, 431 [M + H]
1b-42		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 383 [M + H]

TABLE 1b-continued

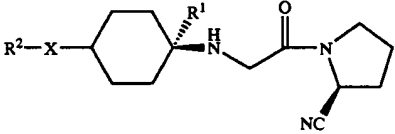
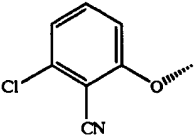
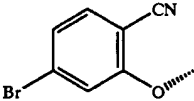
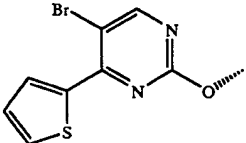
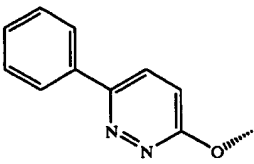
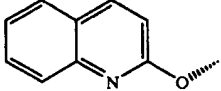
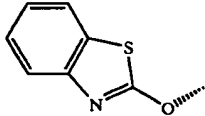
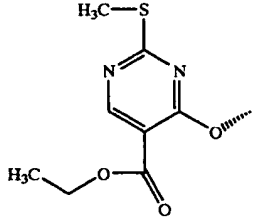
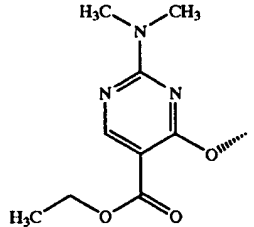
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
1b-43		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 387 [M + H]
1b-44		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 433, 431 [M + H]
1b-45		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 492, 490
1b-46		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 406
1b-47		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 379
1b-48		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 385 [M + H] <sup>+</sup>
1b-49		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 448
1b-50		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 445



TABLE 1b-continued

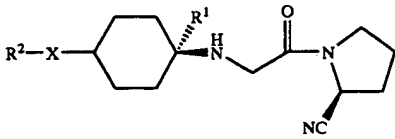
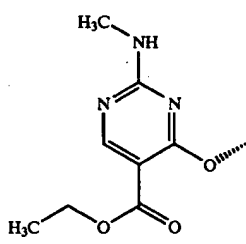
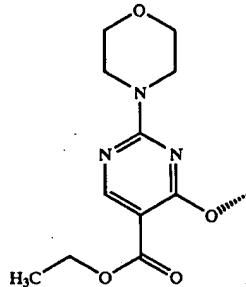
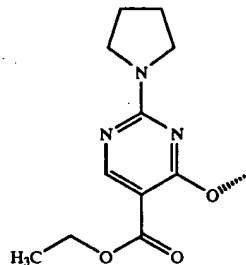
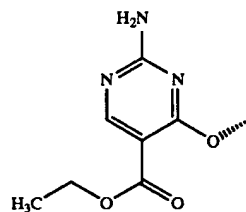
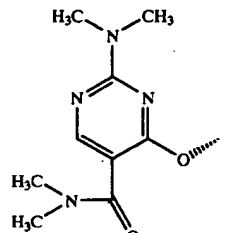
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
1b-51		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 431
1b-52		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 487
1b-53		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 471
1b-54		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 417
1b-55		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 444

TABLE 1b-continued

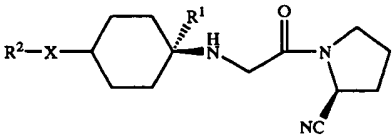
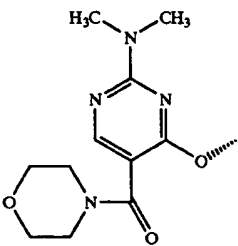
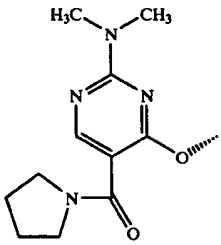
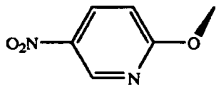
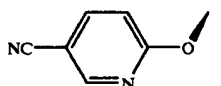
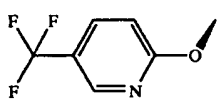
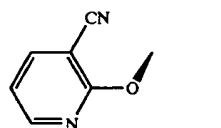
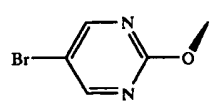
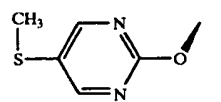
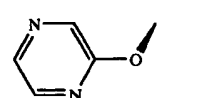
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
1b-56		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 486
1b-57		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 470
1b-58		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 374 [M + H] <sup>+</sup>
1b-59		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 354 [M + H] <sup>+</sup>
1b-60		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 397 [M + H] <sup>+</sup>
1b-61		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 354 [M + H] <sup>+</sup>
1b-62		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 408 [M + H] <sup>+</sup>
1b-63		H	HCl	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 376 [M + H] <sup>+</sup>
1b-64		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 330 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1b-continued

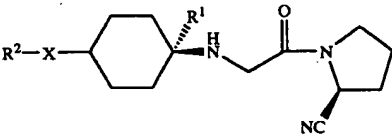
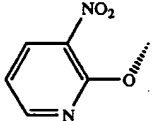
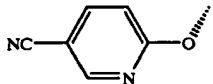
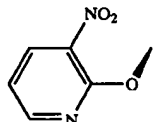
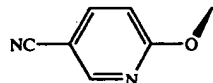
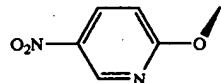
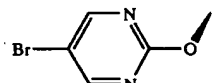
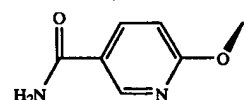
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup> Salt	Physical properties, etc.
			
1b-65		Me HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 388 [M + H] <sup>+</sup>
1b-66		Me HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 368 [M + H] <sup>+</sup>
1b-67		Me HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 388 [M + H] <sup>+</sup>
1b-68		Me HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 368 [M + H] <sup>+</sup>
1b-69		Me HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 388 [M + H] <sup>+</sup>
1b-70		Me HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 424 [M + H] <sup>+</sup>
1b-71		Me HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 386 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1c

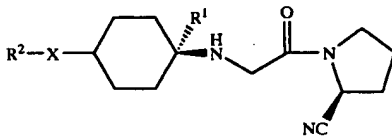
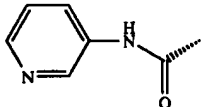
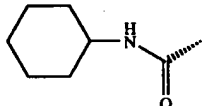
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup> Salt	Physical properties, etc.
			
1c-1		H 2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 356 [M + H] <sup>+</sup>
1c-2		H HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 361 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1c-continued

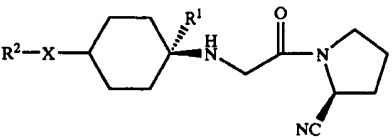
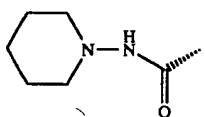
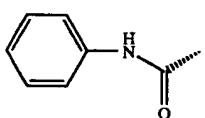
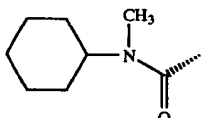
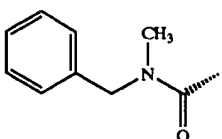
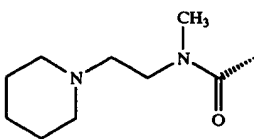
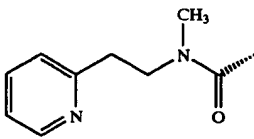
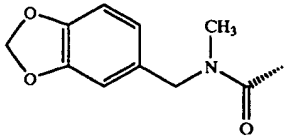
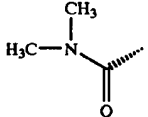
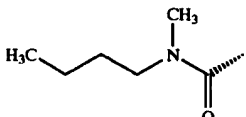
		R <sup>1</sup> Salt		Physical properties, etc.
Example No.	R <sup>2</sup> -X-			
1c-3		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 362
1c-4		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 355 [M + H] <sup>+</sup>
1c-5		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 375 [M + H]
1c-6		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 383 [M + H] <sup>+</sup>
1c-7		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 404
1c-8		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 398 [M + H]
1c-9		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 427
1c-10		H	HCl	Colorless crystal Melting point: 211° C. (decomposed) MS · APCI (m/z): 307 [M + H]
1c-11		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 349

TABLE 1c-continued

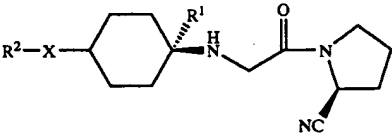
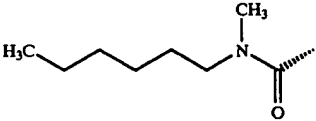
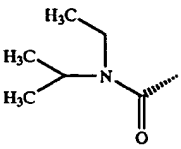
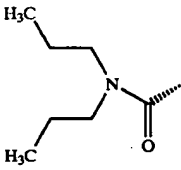
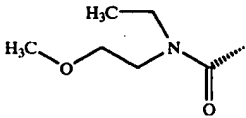
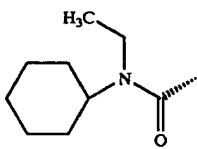
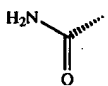
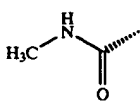
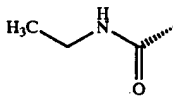
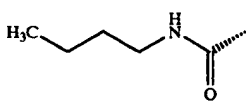
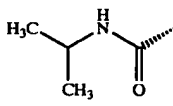
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup> Salt		Physical properties, etc.
				
1c-12		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 377 [M + H] <sup>+</sup>
1c-13		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 349
1c-14		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 363 [M + H] <sup>+</sup>
1c-15		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 365
1c-16		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 389 [M + H] <sup>+</sup>
1c-17		H	HCl	Pale brownish purified resin state MS · APCI (m/z): 279 [M + H] <sup>+</sup>
1c-18		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 293 [M + H] <sup>+</sup>
1c-19		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 307 [M + H] <sup>+</sup>
1c-20		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 335 [M + H] <sup>+</sup>
1c-21		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 321 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1c-continued

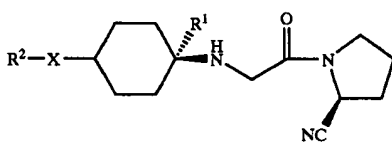
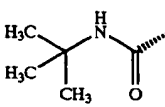
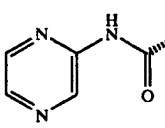
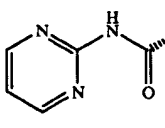
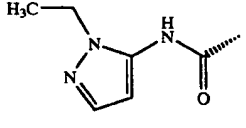
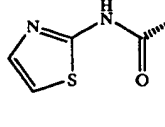
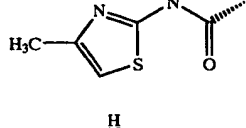
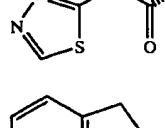
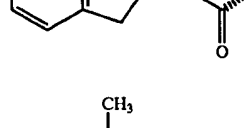
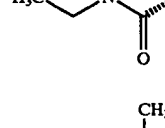
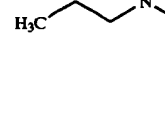
		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
Example No.	R <sup>2</sup> -X-			
1c-22		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 335 [M + H] <sup>+</sup>
1c-23		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 357 [M + H] <sup>+</sup>
1c-24		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 357 [M + H] <sup>+</sup>
1c-25		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 373 [M + H] <sup>+</sup>
1c-26		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 362 [M + H] <sup>+</sup>
1c-27		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 376 [M + H] <sup>+</sup>
1c-28		H	HCl	Pale brownish powder MS · APCI (m/z): 363 [M + H] <sup>+</sup>
1c-29		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 395 [M + H] <sup>+</sup>
1c-30		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 321 [M + H] <sup>+</sup>
1c-31		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 335 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1c-continued

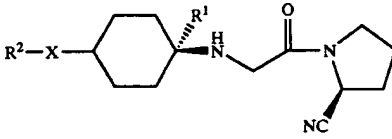
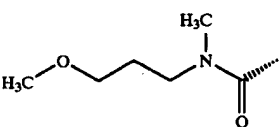
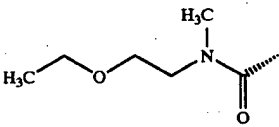
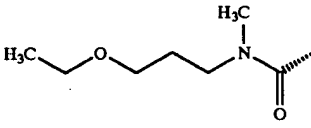
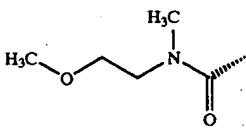
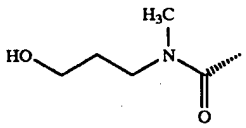
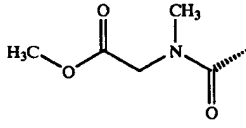
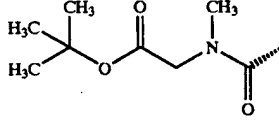
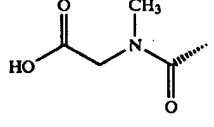
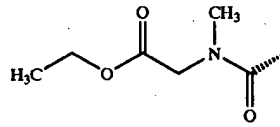
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
1c-32		H	HCl	Brownish purified resin state MS · APCI (m/z): 365 [M + H] <sup>+</sup>
1c-33		H	HCl	Pale brownish purified powder MS · APCI (m/z): 365 [M + H] <sup>+</sup>
1c-34		H	HCl	Pale brownish purified resin state MS · APCI (m/z): 379 [M + H] <sup>+</sup>
1c-35		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 351
1c-36		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 351
1c-37		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 365 [M + H] <sup>+</sup>
1c-38		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 407 [M + H] <sup>+</sup>
1c-39		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 351 [M + H] <sup>+</sup>
1c-40		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 379 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1c-continued

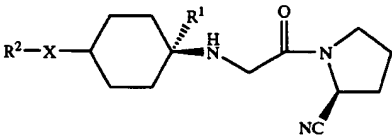
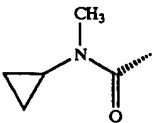
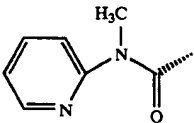
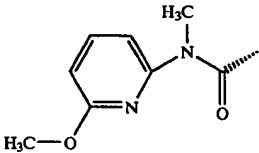
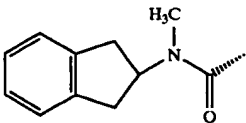
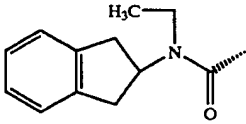
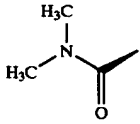
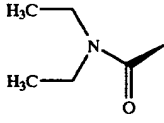
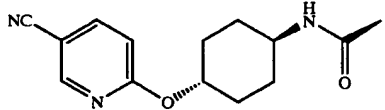
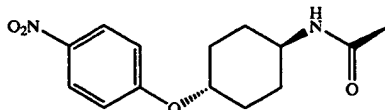
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
1c-41		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 333 [M + H] <sup>+</sup>
1c-42		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 370 [M + H] <sup>+</sup>
1c-43		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 400 [M + H] <sup>+</sup>
1c-44		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 409 [M + H] <sup>+</sup>
1c-45		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 423 [M + H] <sup>+</sup>
1c-46		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 307 [M + H] <sup>+</sup>
1c-47		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 335 [M + H] <sup>+</sup>
1c-48		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 479 [M + H] <sup>+</sup>
1c-49		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 498 [M + H] <sup>+</sup>



TABLE 1c-continued

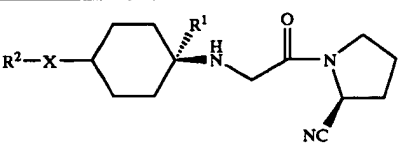
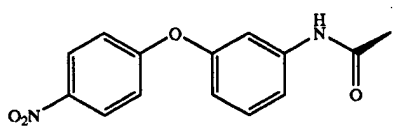
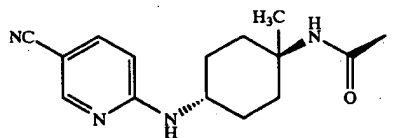
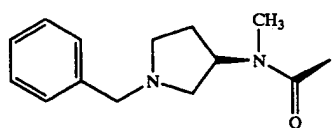
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
1c-50		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 492 [M + H] <sup>+</sup>
1c-51		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 492 [M + H] <sup>+</sup>
1c-52		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 452 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1d

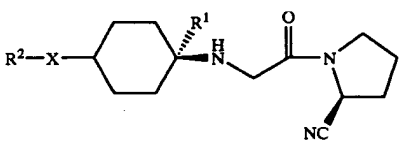
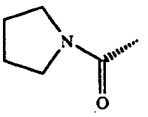
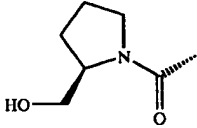
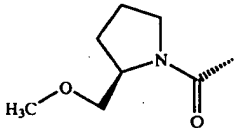
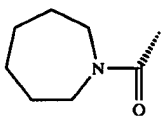
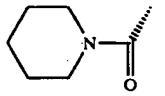
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
1d-1		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 333 [M + H] <sup>+</sup>
1d-2		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 363
1d-3		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 377
1d-4		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 361 [M + H] <sup>+</sup>
1d-5		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 347 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1d-continued

Example No.		R <sup>1</sup> Salt		Physical properties, etc.
R <sup>2</sup> -X-				
1d-6		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 361 [M + H] <sup>+</sup>
1d-7		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 375 [M + H] <sup>+</sup>
1d-8		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 403 [M + H] <sup>+</sup>
1d-9		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 405 [M + H] <sup>+</sup>
1d-10		H	Free form	Purified powder MS · APCI (m/z): 390
1d-11		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 390 [M + H] <sup>+</sup>
1d-12		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 390 [M + H] <sup>+</sup>
1d-13		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 446 [M + H] <sup>+</sup>
1d-14		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 348 [M + H] <sup>+</sup>
1d-15		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 376
1d-16		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 390 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1d-continued

Example No.		R <sup>1</sup> Salt		Physical properties, etc.
R <sup>2</sup> -X-				
1d-17		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 404 [M + H] <sup>+</sup>
1d-18		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 392 [M + H] <sup>+</sup>
1d-19		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 390 [M + H]
1d-20		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 404
1d-21		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 418
1d-22		H	HCl	Colorless powder
1d-23		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 432
1d-24		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 432
1d-25		H	HCl	Colorless crystal Gradually decomposed at around Melting point: 198° C. MS · APCI (m/z): 420 [M + H] <sup>+</sup>
1d-26		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 426 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1d-continued

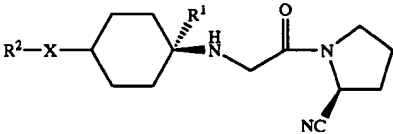
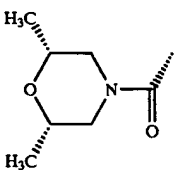
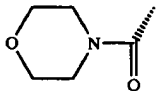
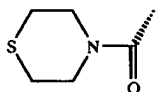
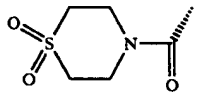
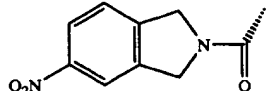
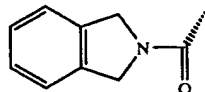
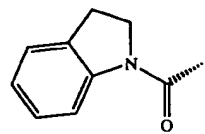
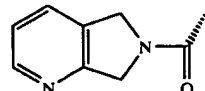
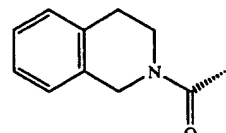
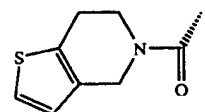
				
Example No.	R²-X—	R¹	Salt	Physical properties, etc.
1d-27		H	HCl	Colorless crystal Melting point: 207–211° C. MS · APCI (m/z): 377 [M + H]
1d-28		H	HCl	Colorless crystal Melting point: 219° C. (decomposed) MS · APCI (m/z): 349 [M + H]⁺
1d-29		H	Methane sulfonic acid HCl	Colorless crystal Melting point: 217–218° C. (decomposed) Colorless powder MS · APCI (m/z): 365 [M + H]⁺
1d-30		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 397 [M + H]⁺
1d-31		H	HCl	Pale brownish powder MS · APCI (m/z): 426 [M + H]⁺
1d-32		H	HCl	Colorless crystal Melting point: 198–200° C. (decomposed) MS · APCI (m/z): 381 [M + H]
1d-33		H	HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 381 [M + H]⁺
1d-34		H	2HCl	Colorless crystal Melting point: >300° C. MS · APCI (m/z): 382 [M + H]⁺
1d-35		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 395
1d-36		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 401

TABLE 1d-continued

Example No.		R <sup>1</sup> Salt		Physical properties, etc.
1d-37		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 423
1d-38		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 429 [M + H] <sup>+</sup>
1d-39		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 451 [M + H] <sup>+</sup>
1d-40		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 424
1d-41		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 438 [M + H] <sup>+</sup>
1d-42		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 458 [M + H] <sup>+</sup>
1d-43		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 454
1d-44		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 425
1d-45		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 426 [M + H] <sup>+</sup>
1d-46		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 492 [M + H] <sup>+</sup>
1d-47		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 444 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1d-continued

Example No.		R <sup>1</sup> Salt		Physical properties, etc.
R <sup>2</sup> -X-				
1d-48		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 438
1d-49		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 466 [M + H]
1d-50		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 494
1d-51		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 437
1d-52		H	Maleic acid	Purified powder Melting point: 180–183° C.
1d-53		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 465
1d-54		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 521, 519
1d-55		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 484
1d-56		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 451

TABLE 1d-continued

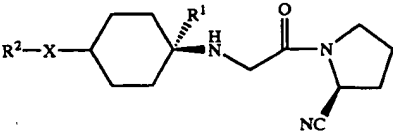
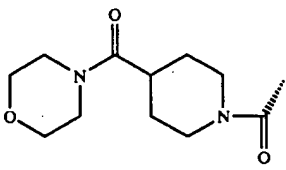
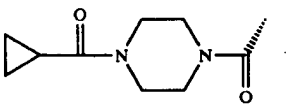
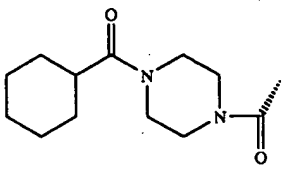
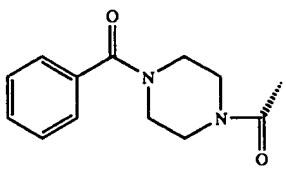
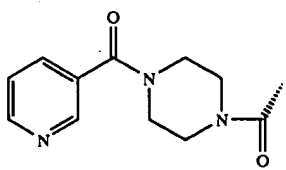
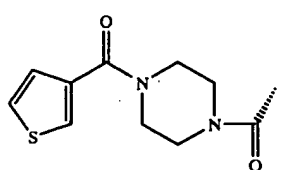
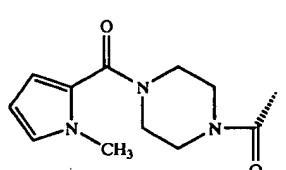
				
Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
1d-57		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 460 [M + H] <sup>+</sup>
1d-58		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 416
1d-59		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 458
1d-60		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 452 [M + H]
1d-61		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 453 [M + H]
1d-62		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 458 [M + H]
1d-63		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 455 [M + H]

TABLE 1d-continued

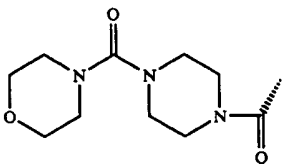
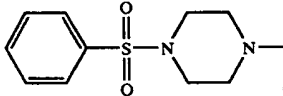
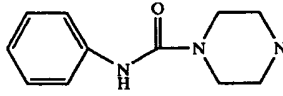
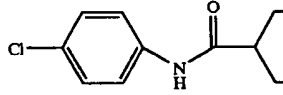
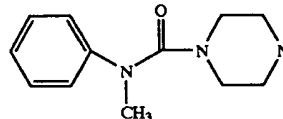
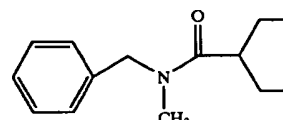
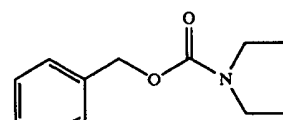
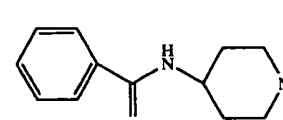
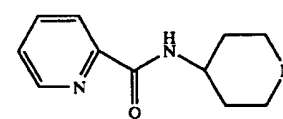
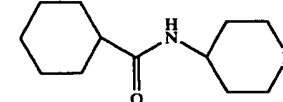
Example No.		R <sup>1</sup> Salt		Physical properties, etc.	
R <sup>2</sup> -X-					
1d-64		H	HCl	Colorless powder	MS · APCI (m/z): 461 [M + H] <sup>+</sup>
					
1d-65		H	HCl	Purified powder	MS · APCI (m/z): 488 [M + H] <sup>+</sup>
					
1d-66		H	HCl	Colorless powder	MS · APCI (m/z): 467 [M + H] <sup>+</sup>
					
1d-67		H	HCl	Purified powder	MS · APCI (m/z): 500 [M + H] <sup>+</sup>
					
1d-68		H	HCl	Colorless powder	MS · APCI (m/z): 481 [M + H] <sup>+</sup>
					
1d-69		H	HCl	Purified powder	MS · APCI (m/z): 494 [M + H] <sup>+</sup>
					
1d-70		H	HCl	Colorless powder	MS · APCI (m/z): 482 [M + H] <sup>+</sup>
					
1d-71		H	HCl	Purified powder	MS · APCI (m/z): 466 [M + H] <sup>+</sup>
					
1d-72		H	2HCl	Purified powder	MS · APCI (m/z): 467 [M + H] <sup>+</sup>
					
1d-73		H	HCl	Purified powder	MS · APCI (m/z): 472 [M + H] <sup>+</sup>
					



TABLE 1d-continued

Example No.		R <sup>1</sup> Salt		Physical properties, etc.
1d-74		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 514 [M + H] <sup>+</sup>
1d-75		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 377
1d-76		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 377
1d-77		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 484 [M + H]
1d-78		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 376
1d-79		H	HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 420 [M + H] <sup>+</sup>
1d-80		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 419 [M + H]
1d-81		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 524 [M + H] <sup>+</sup>
1d-82		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 453 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1d-continued

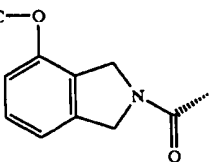
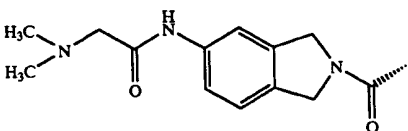
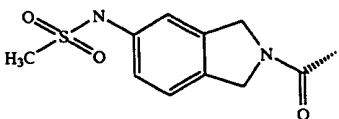
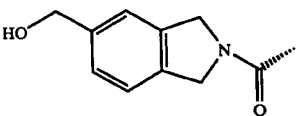
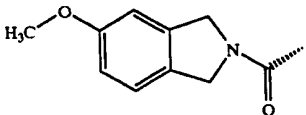
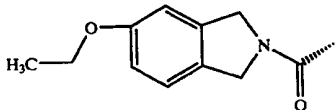
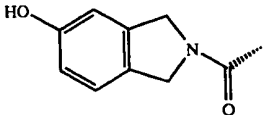
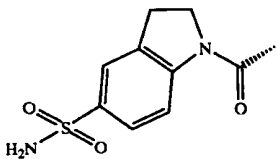
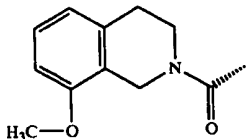
Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
1d-83		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 411 [M + H] <sup>+</sup>
1d-84		H	2HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 481 [M + H] <sup>+</sup>
1d-85		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 474 [M + H] <sup>+</sup>
1d-86		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 411 [M + H] <sup>+</sup>
1d-87		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 411 [M + H] <sup>+</sup>
1d-88		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 425 [M + H] <sup>+</sup>
1d-89		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 397 [M + H] <sup>+</sup>
1d-90		H	Free form	Colorless solid MS · APCI (m/z): 460 [M + H] <sup>+</sup>
1d-91		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 425 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1d-continued

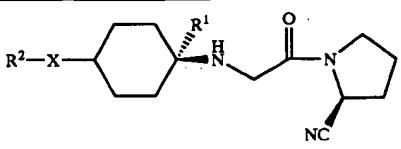
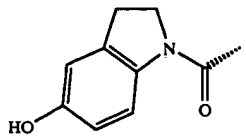
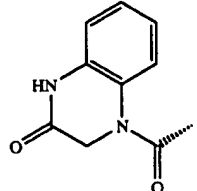
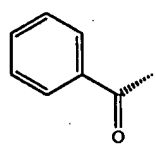
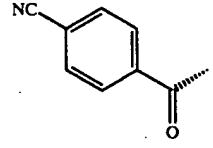
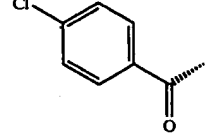
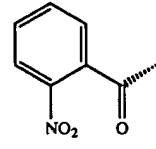
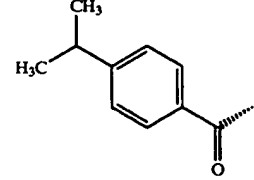
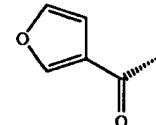
					
Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.	
1d-92		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 397 [M + H]	
1d-93		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 410	
1d-94		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 340 [M + H]	
1d-95		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 365 [M + H]	
1d-96		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 374 [M + H]	
1d-97		H	HCl	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 385 [M + H]	
1d-98		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 382 [M + H]	
1d-99		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 330 [M + H]	

TABLE 1d-continued

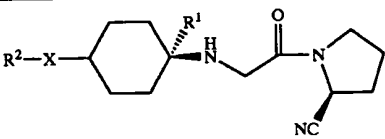
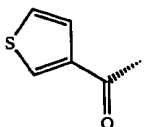
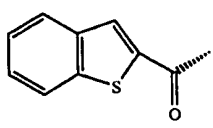
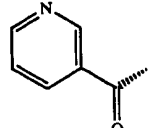
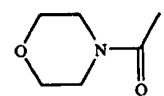
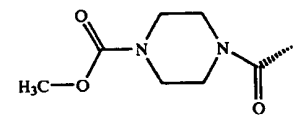
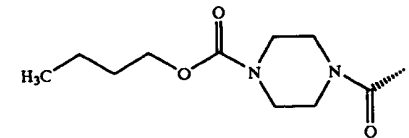
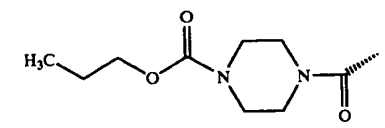
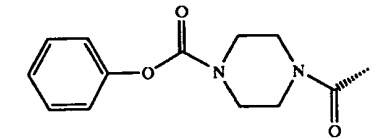
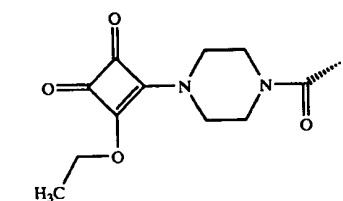
		R <sup>1</sup> Salt		Physical properties, etc.
Example No.	R <sup>2</sup> -X-			
1d-100		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 346 [M + H]
1d-101		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 396 [M + H]
1d-102		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 341 [M + H]
1d-103		Me	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 363 [M + H]
1d-104		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 406 [M + H]
1d-105		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 448 [M + H]
1d-106		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 434 [M + H]
1d-107		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 468 [M + H]
1d-108		H	HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 472 [M + H]

TABLE 1d-continued

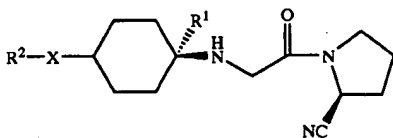
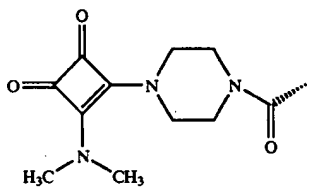
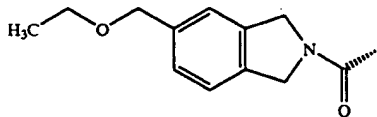
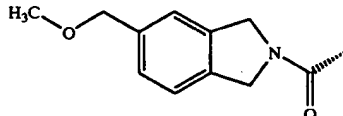
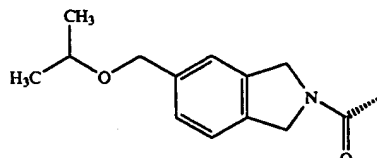
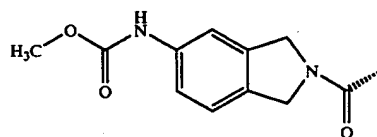
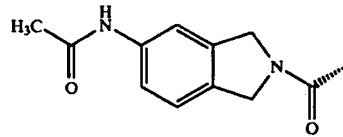
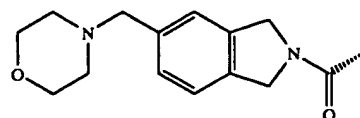
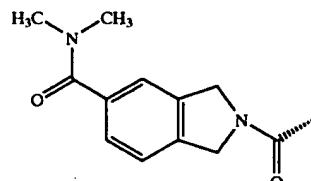
				Physical properties, etc.
Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	
1d-109		H	HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 471 [M + H] <sup>+</sup>
1d-110		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 439 [M + H] <sup>+</sup>
1d-111		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 425 [M + H] <sup>+</sup>
1d-112		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 453 [M + H] <sup>+</sup>
1d-113		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 454 [M + H] <sup>+</sup>
1d-114		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 438 [M + H] <sup>+</sup>
1d-115		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 480 [M + H] <sup>+</sup>
1d-116		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 452 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1d-continued

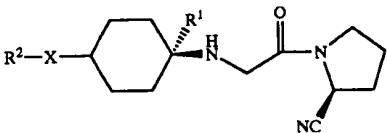
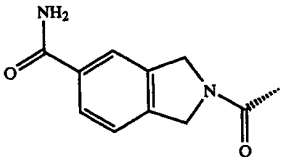
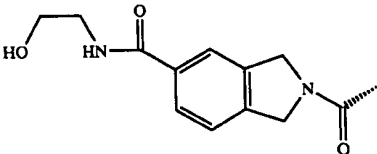
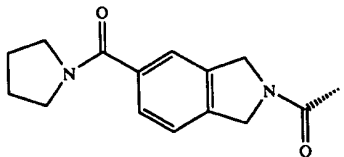
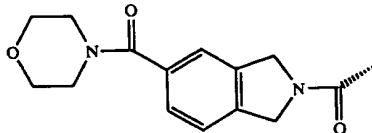
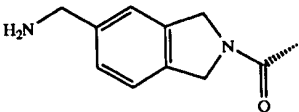
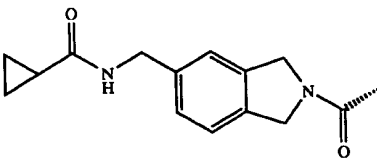
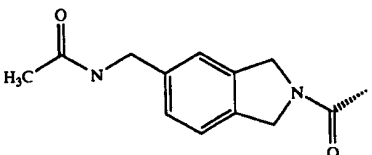
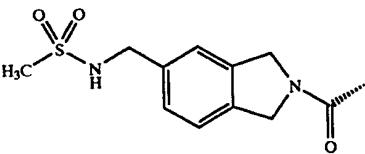
				Physical properties, etc.
Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	
1d-117		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 424 [M + H] <sup>+</sup>
1d-118		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 468 [M + H] <sup>+</sup>
1d-119		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 478 [M + H] <sup>+</sup>
1d-120		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 494 [M + H] <sup>+</sup>
1d-121		H	2HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 410
1d-122		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 478 [M + H] <sup>+</sup>
1d-123		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 452 [M + H] <sup>+</sup>
1d-124		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 488 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1d-continued

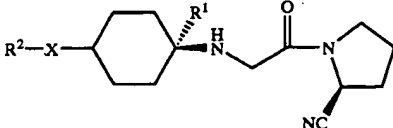
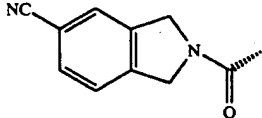
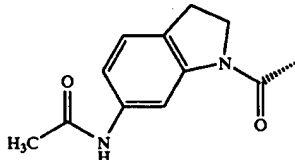
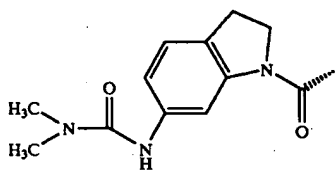
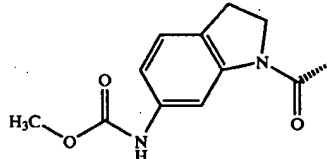
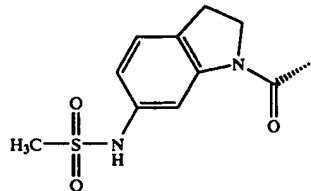
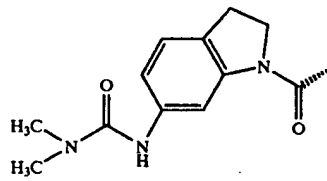
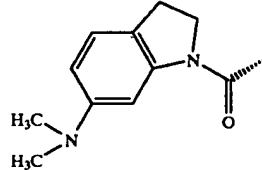
				
Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
1d-125		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 406 [M + H] <sup>+</sup>
1d-126		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 438 [M + H]
1d-127		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 467 [M + H]
1d-128		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 454 [M + H]
1d-129		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 474 [M + H]
1d-130		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 481 [M + H]
1d-131		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 424 [M + H]

TABLE 1d-continued

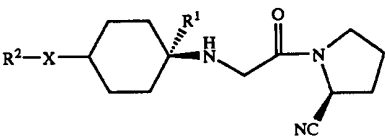
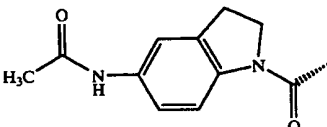
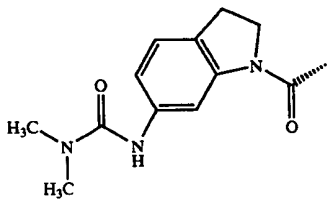
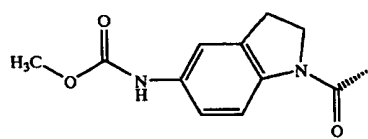
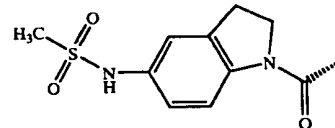
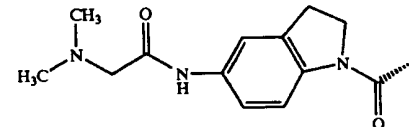
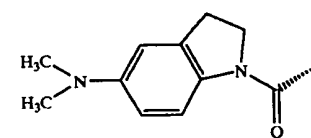
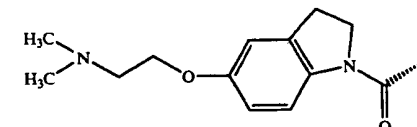
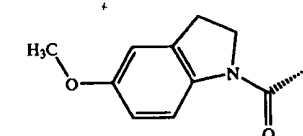
				
Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
1d-132		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 438 [M + H]
1d-133		H	HCl	Yellow brownish powder MS · APCI (m/z): 467 [M + H]
1d-134		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 454 [M + H]
1d-135		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 474 [M + H]
1d-136		H	2HCl	Pale brownish powder MS · APCI (m/z): 481 [M + H]
1d-137		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 424 [M + H]
1d-138		H	2HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 468 [M + H] <sup>+</sup>
1d-139		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 411 [M + H] <sup>+</sup>



TABLE 1d-continued

Example No.		R <sup>1</sup> Salt		Physical properties, etc.
1d-140		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 468 [M + H] <sup>+</sup>
1d-141		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 469 [M + H] <sup>+</sup>
1d-142		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 468 [M + H] <sup>+</sup>
1d-143		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 469 [M + H] <sup>+</sup>
1d-144		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 363 [M + H] <sup>+</sup>
1d-145		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 349 [M + H] <sup>+</sup>
1d-146		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 381 [M + H] <sup>+</sup>
1d-147		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 425 [M + H] <sup>+</sup>
1d-148		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 425 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 1d-continued

Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
1d-149		H	2HCl	Colorless resin state MS · APCI (m/z): 430 [M + H] <sup>+</sup>
1d-150		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 439 [M + H] <sup>+</sup>
1d-151		H	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 438 [M + H] <sup>+</sup>
1d-152		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 438 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 2

Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
2-1		Me	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 366
2-2		Me	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 366
2-3		Me	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 366
2-4		Me	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 366

TABLE 2-continued

Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
40				
45		Me	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 366
50				
55		Me	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 371
60		Me	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 359
65				

TABLE 2-continued

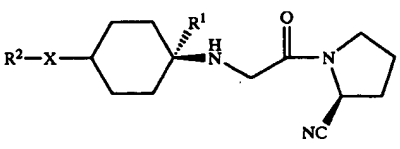
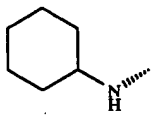
				5
				10
Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
2-8		Me	2HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 347

TABLE 3

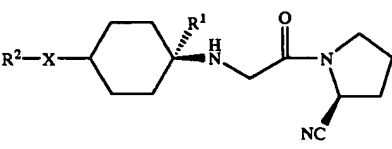
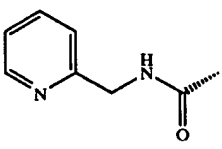
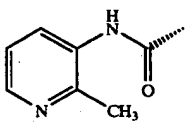
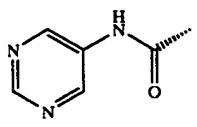
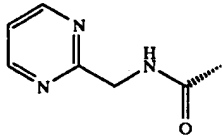
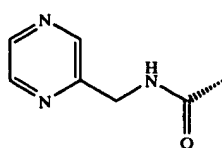
				
Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
3-1		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 370 [M + H] <sup>+</sup>
3-2		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 370 [M + H] <sup>+</sup>
3-3		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 357 [M + H] <sup>+</sup>
3-4		H	2HCl	Resin state MS · APCI (m/z): 371 [M + H] <sup>+</sup>
3-5		H	2HCl	Resin state MS · APCI (m/z): 371 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 3-continued

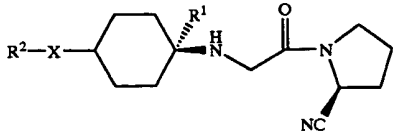
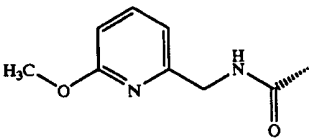
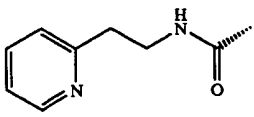
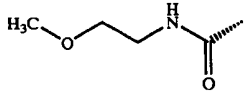
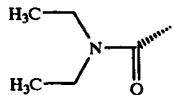
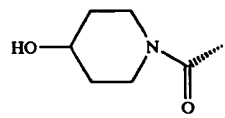
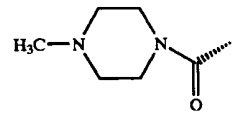
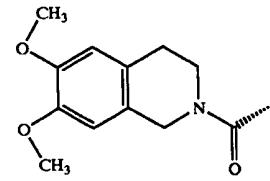
Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
3-6		H	2HCl	Resin state MS · APCI (m/z): 400 [M + H] <sup>+</sup>
3-7		H	2HCl	Resin state MS · APCI (m/z): 384 [M + H] <sup>+</sup>
3-8		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 337 [M + H] <sup>+</sup>
3-9		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 335 [M + H] <sup>+</sup>
3-10		H	HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 363 [M + H] <sup>+</sup>
3-11		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 362 [M + H] <sup>+</sup>
3-12		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 455 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 4

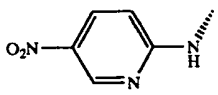
Example No.		R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
4-1			H	2HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 391 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 4-continued

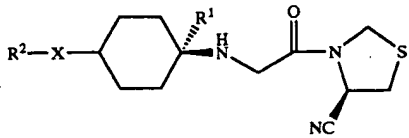
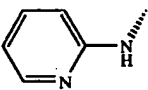
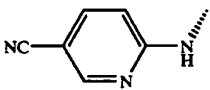
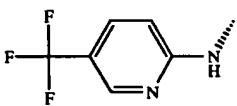
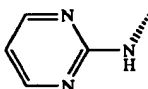
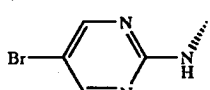
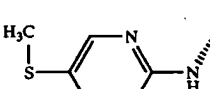
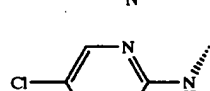
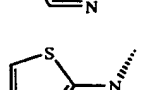
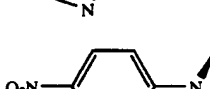
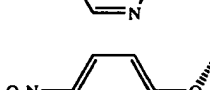
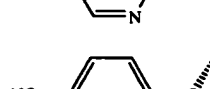
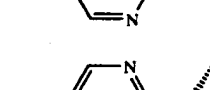
				
Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
4-2		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 346 [M + H] <sup>+</sup>
4-3		H	2HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 371 [M + H] <sup>+</sup>
4-4		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 414 [M + H] <sup>+</sup>
4-5		H	HCl	Colorless powder Melting point: >300° C. MS · APCI (m/z): 347 [M + H] <sup>+</sup>
4-6		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 425 427 [M + H] <sup>+</sup>
4-7		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 393 [M + H] <sup>+</sup>
4-8		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 381
4-9		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 352 [M + H] <sup>+</sup>
4-10		H	2HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 391 [M + H] <sup>+</sup>
4-11		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 392 [M + H] <sup>+</sup>
4-12		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 372 [M + H] <sup>+</sup>
4-13		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 426 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 4-continued

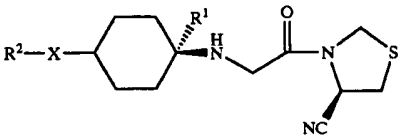
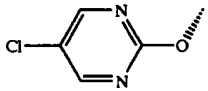
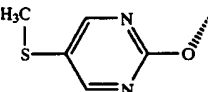
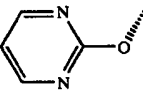
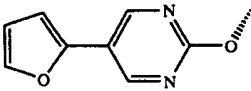
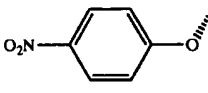
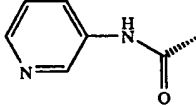

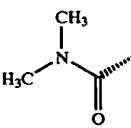
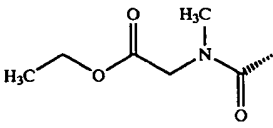
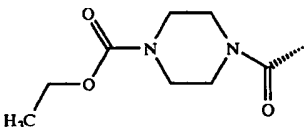
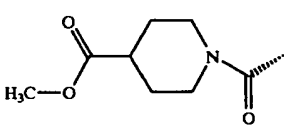
				
Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
4-14		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 382 [M + H] <sup>+</sup>
4-15		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 394 [M + H] <sup>+</sup>
4-16		H	HCl	Colorless powder Melting point: 80° C.- (Decomposed) MS · APCI (m/z): 348 [M + H] <sup>+</sup>
4-17		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 414 [M + H] <sup>+</sup>
4-18		H	HCl	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 391 [M + H] <sup>+</sup>
4-19		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 374 [M + H] <sup>+</sup>
4-20		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 297 [M + H] <sup>+</sup>
4-21		H	HCl	Purified powder MS · APCI (m/z): 325 [M + H] <sup>+</sup>
4-22		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 397 [M + H] <sup>+</sup>
4-23		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 438 [M + H] <sup>+</sup>
4-24		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 423 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 4-continued

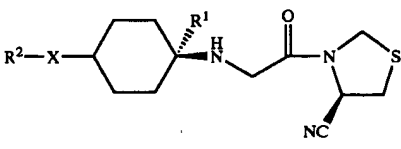
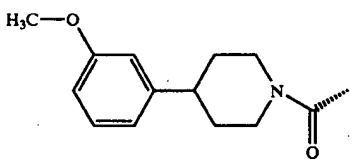
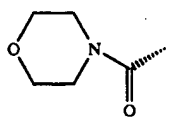
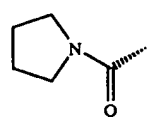
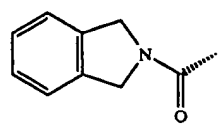
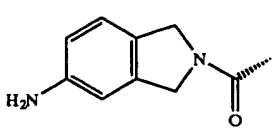
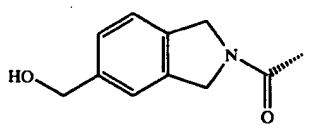
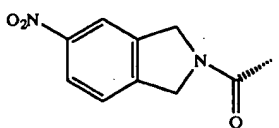
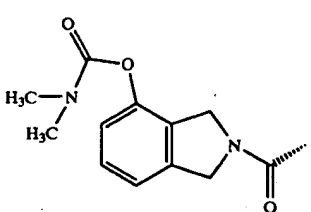
				
Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
4-25		H	HCl	Colorless purified powder MS · APCI (m/z): 471 [M + H] <sup>+</sup>
4-26		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 367 [M + H] <sup>+</sup>
4-27		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 351 [M + H] <sup>+</sup>
4-28		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 399 [M + H] <sup>+</sup>
4-29		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 414 [M + H] <sup>+</sup>
4-30		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 429 [M + H] <sup>+</sup>
4-31		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 444 [M + H] <sup>+</sup>
4-32		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 486 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 5

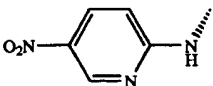
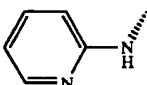
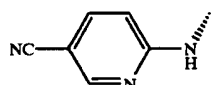
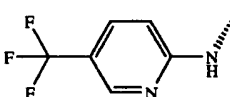
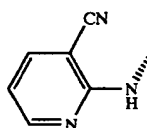
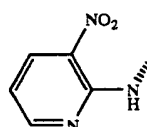
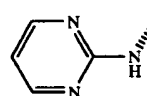
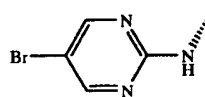
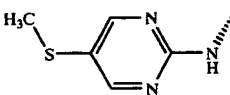
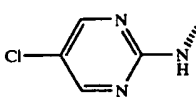
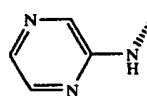
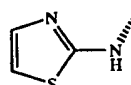
<div style="text-align: center;"> <math display="block">\text{R}^2\text{-X}-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{CH}(\text{R}^1)\text{NH}_2</math> </div>				
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
3-1		H	Free form	Yellowish crystal Melting point: 156–158° C.
3-2		H	Free form	Pale brownish crystal Melting point: 110–122° C.
3-3		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 152–154° C.
3-4		H	Free form	Pale brownish crystal Melting point: 77–80° C.
3-5		H	Free form	Pale yellowish needle-like crystal Melting point: 107–108° C.
3-6		H	Free form	Yellowish needle-like crystal Melting point: 84° C.–
3-7		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 128–129° C.
3-8		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 140–141° C.
3-9		H	Free form	Pale yellowish crystal Melting point: 116–118° C.
3-10		H	2HCl	Colorless crystal Melting point: >300° C.
3-11		H	Free form	Pale yellowish needle-like crystal Melting point: 92–94° C.
3-12		H	Free form	Brownish crystal Melting point: 120–123° C.



TABLE 5-continued

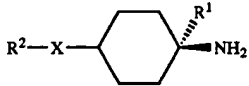
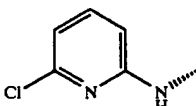
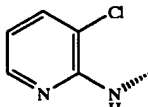
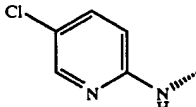
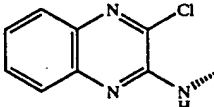
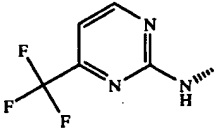
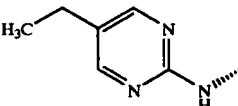
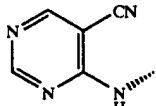
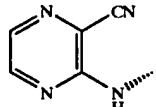
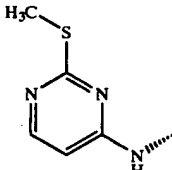
				
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
3-13		H	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 228, 226
3-14		H	Free form	Oil MS · APCI (m/z): 228, 226
3-15		H	Free form	Oil MS · APCI (m/z): 228, 226
3-16		H	Free form	Oil
3-17		H	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 261
3-18		H	Free form	Oil MS · APCI (m/z): 221
3-19		H	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 218
3-20		H	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 218
3-21		H	Free form	Yellowish oil MS · APCI (m/z): 239 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 5-continued

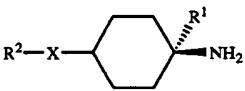
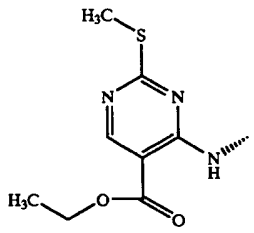
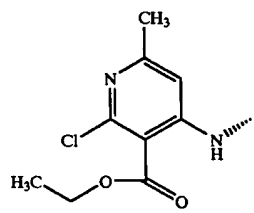
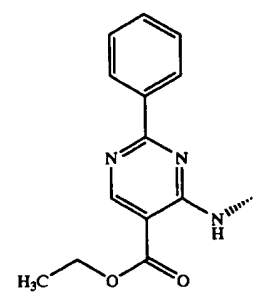
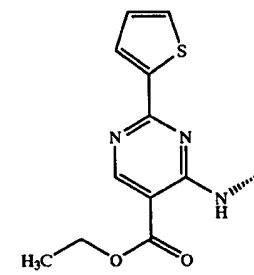
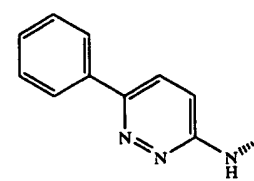
<div style="text-align: center;">  </div>				
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
3-22		H	Free form	Yellowish foam MS · APCI (m/z): 311 [M + H] <sup>+</sup>
3-23		H	Free form	Yellowish oil MS · APCI (m/z): 312 [M + H] <sup>+</sup>
3-24		H	Free form	Colorless oil
3-25		H	Free form	Colorless oil
3-26		H	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 269

TABLE 5-continued

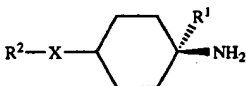
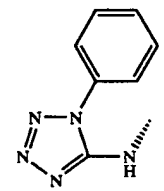
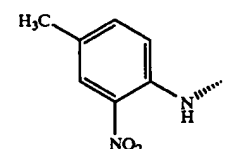
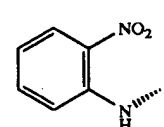
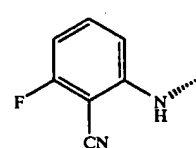
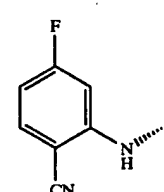
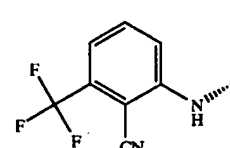
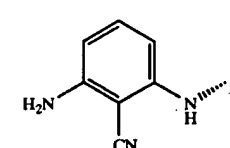
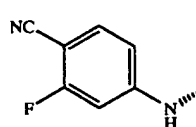
<div style="text-align: center;">  </div>				
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
3-27		H	Free form	Yellowish oil MS · APCI (m/z): 259 [M + H] <sup>+</sup>
3-28		H	Free form	Oil MS · APCI (m/z): 250
3-29		H	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 236
3-30		H	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 234
3-31		H	Free form	Oil MS · APCI (m/z): 234
3-32		H	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 284
3-33		H	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 231
3-34		H	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 234

TABLE 5-continued

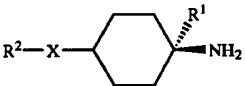
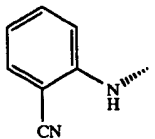
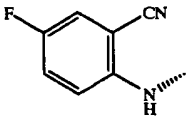
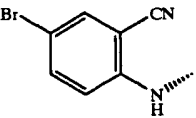
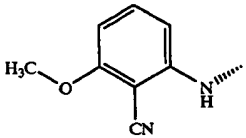
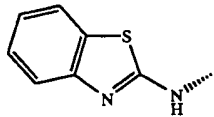
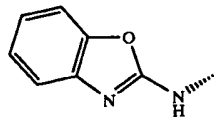
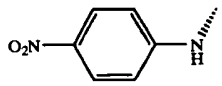
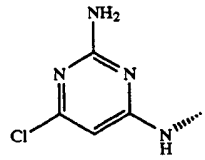
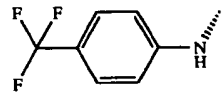
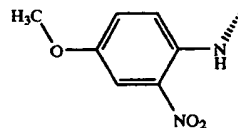
Reference Example No.			Salt	Physical properties, etc.
	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>		
3-35		H	Free form	Pale brownish crystal Melting point: 99–102° C. MS · APCI (m/z): 216 [M + H] <sup>+</sup>
3-36		H	Free form	Yellowish resin MS · APCI (m/z): 234 [M + H] <sup>+</sup>
3-37		H	Free form	Pale reddish brownish powder MS · APCI (m/z): 296, 294 [M + H]
3-38		H	Free form	Pale reddish brownish powder MS · APCI (m/z): 246 [M + H]
3-39		H	Free form	Oil
3-40		H	Free form	Oil
3-41		H	Free form	Yellowish crystal Melting point: 135–136.5° C.
3-42		H	Free form	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 242 [M + H] <sup>+</sup>
3-43		H	Free form	Yellowish crystal Melting point: 81.5–83.5° C.
3-44		H	Free form	Reddish liquid MS · APCI (m/z): 266 [M + H]

TABLE 5-continued

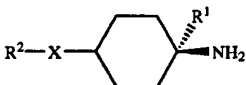
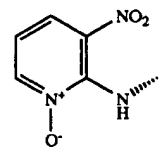
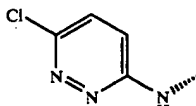
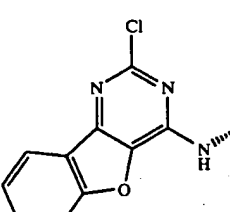
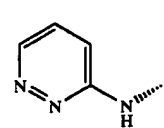
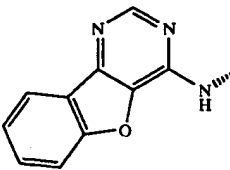
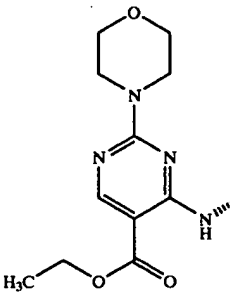
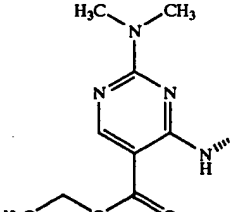
<div style="text-align: center;">  </div>				
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
3-45		H	Free form	Dark reddish powder MS · APCI (m/z): 253 [M + H]
3-46		H	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 229, 227
3-47		H	Free form	Oil
3-48		H	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 193
3-49		H	Free form	Oil
3-50		H	Free form	Colorless oil
3-51		H	Free form	Colorless oil

TABLE 5-continued

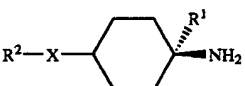
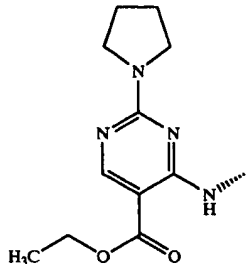
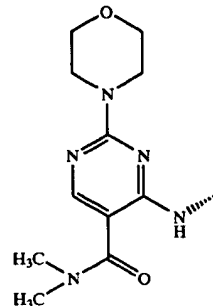
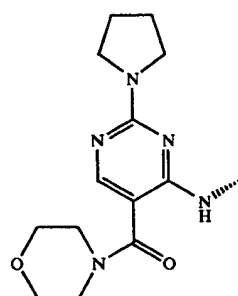
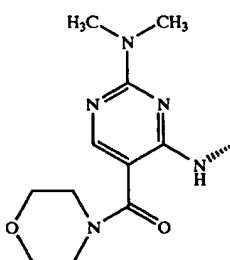
<div style="text-align: center;">  </div>				
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
3-52		H	Free form	Colorless oil
3-53		H	Free form	Yellowish oil
3-54		H	Free form	Colorless oil
3-55		H	Free form	Colorless oil

TABLE 5-continued

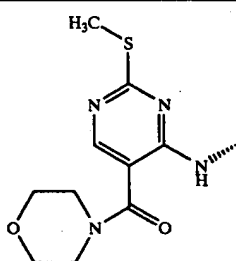
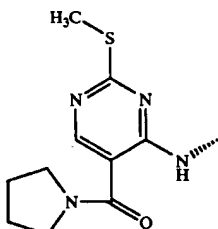
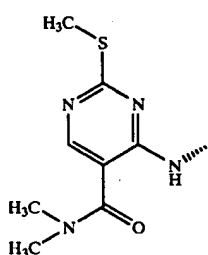
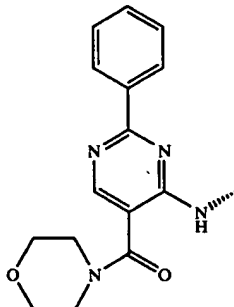
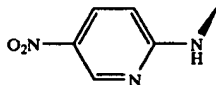
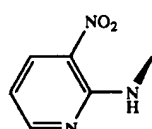
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
3-56		H	Free form	Yellowish oil
3-57		H	Free form	Colorless foam
3-58		H	Free form	Colorless oil
3-59		H	Free form	Colorless oil
4		H	Free form	Pale yellowish solid Melting point: 153–155° C.
5-1		H	2HCl	Yellowish crystal Melting point: 219–222° C.

TABLE 5-continued

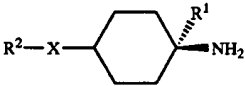
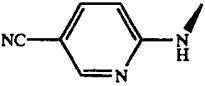
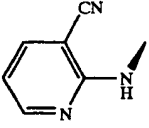
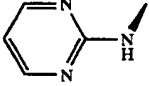
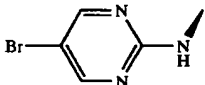
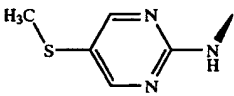
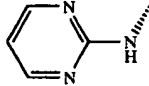
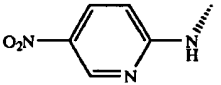
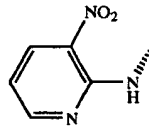
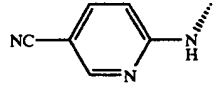
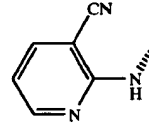
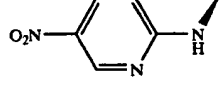
<div style="text-align: center;">  </div>				
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
5-2		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 217 [M + H] <sup>+</sup>
5-3		H	2HCl	Colorless crystal Melting point: 215–218° C.
5-4		H	2HCl	Colorless crystal Melting point: 245–250° C.
5-5		H	2HCl	Colorless crystal Melting point: 303° C.
5-6		H	2HCl	Yellowish crystal Melting point: 234–237° C.
7-1		Me	Free form	Colorless crystal Melting point: 121–123° C.
7-2		Me	Free form	Yellowish crystal Melting point: 164–166° C.
7-3		Me	Free form	Yellowish crystal Melting point: 40–43° C.
7-4		Me	Free form	Pale yellowish crystal Melting point: 147–148° C.
7-5		Me	Free form	Colorless crystal Melting point: 111–112° C.
7-6		Me	Free form	Pale brownish crystal Melting point: 121–124° C.



TABLE 5-continued

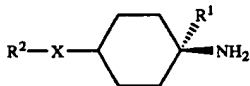
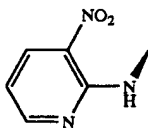
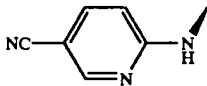
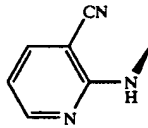
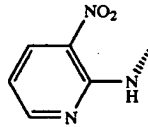
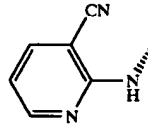
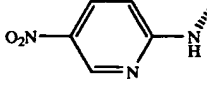
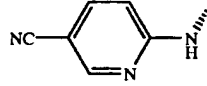
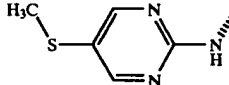
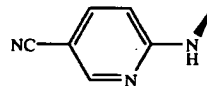
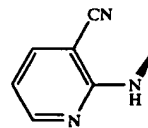
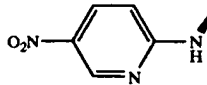
					
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.	
7-7		Me	Free form	Yellowish crystal Melting point: 58–59° C.	
7-8		Me	Free form	Colorless crystal Melting point: 182–184° C.	
7-9		Me	Free form	Pale brownish crystal Melting point: 76–79° C.	
7-10		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	Pale yellowish solid MS · APCI (m/z): 267 [M + H] <sup>+</sup>	
7-11		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	Colorless solid MS · APCI (m/z): 247 [M + H] <sup>+</sup>	
7-12		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 267 [M + H] <sup>+</sup>	
7-13		CH <sub>2</sub> OH	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 247 [M + H] <sup>+</sup>	
7-14		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	Pale yellowish solid MS · APCI (m/z): 269 [M + H] <sup>+</sup>	
7-15		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 247 [M + H] <sup>+</sup>	
7-16		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	Colorless solid MS · APCI (m/z): 247 [M + H] <sup>+</sup>	
7-17		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 267 [M + H] <sup>+</sup>	

TABLE 5-continued

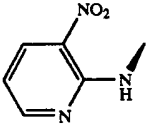
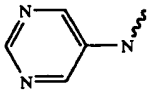
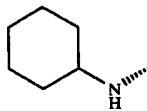
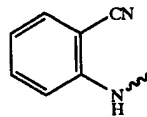
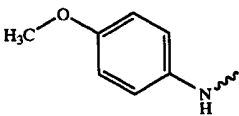
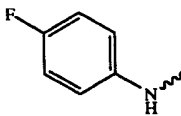
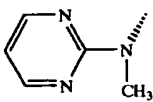
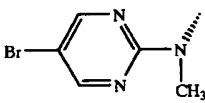
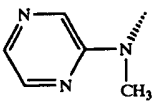
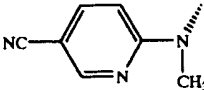
$\text{R}^2\text{---X---}\langle\text{Cyclohexyl}\rangle\text{---}\text{C}^{\text{R}^1}\text{---NH}_2$					
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.	
7-18		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	Pale yellowish solid MS · APCI (m/z): 267 [M + H] <sup>+</sup>	
7-19		Me	2HCl	Colorless resin state MS · APCI (m/z): 207 [M + H] <sup>+</sup>	
7-20		Me	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 311	
7-21		Me			
7-22		Me			
7-23		Me			
8-1		H	Free form	Colorless resin MS · APCI (m/z): 207 [M + H] <sup>+</sup>	
8-2		H	Free form	Colorless resin Melting point: 109–112° C.	
8-3		H	Free form	Pale brownish resin MS · APCI (m/z): 207 [M + H] <sup>+</sup>	
8-4		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 85–87° C.	

TABLE 6

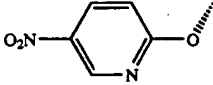
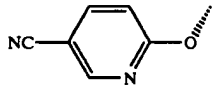
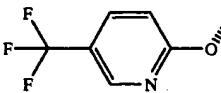
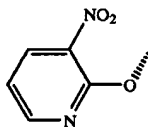
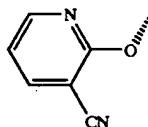
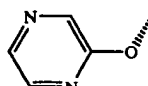
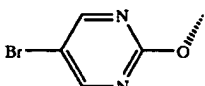
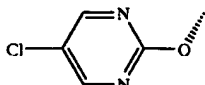
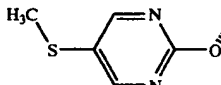
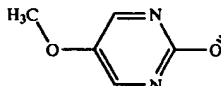
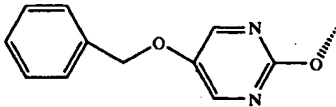
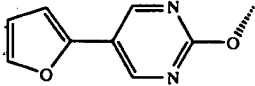
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
9-1		H	HCl	Colorless crystal Melting point: 271° C.
9-2		H	HCl	Colorless crystal Melting point: 289° C.
9-3		H	HCl	Colorless crystal Melting point: 253-254° C.
9-4		H	HCl	Pale yellowish crystal Melting point: 230° C.
9-5		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 70-72° C.
9-6		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 58-59° C.
9-7		H	HCl	Colorless crystal Melting point: 284° C. (decomposed)
9-8		H	HCl	Colorless crystal Melting point: 279-280° C. (decomposed)
9-9		H	HCl	Colorless crystal Melting point: 275° C. (decomposed)
9-10		H	HCl	Colorless crystal Melting point: 275-276° C. (decomposed)
9-11		H	HCl	Colorless crystal Melting point: 194° C.
9-12		H	Free form	Pale yellowish crystal Melting point: 222-223° C.

TABLE 6-continued

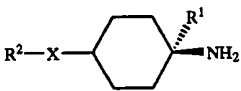
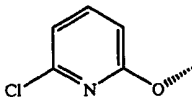
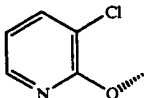
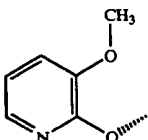
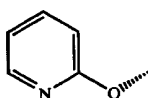
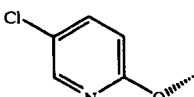
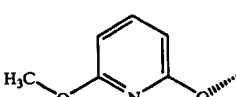
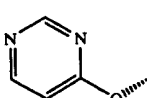
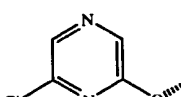
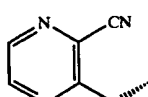
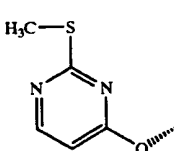
<div style="text-align: center;">  </div>				
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
9-13		H	Free form	Crystal Melting point: 91–94° C. MS · APCI (m/z): 229, 227
9-14		H	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 229, 227
9-15		H	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 223
9-16		H	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 193
9-17		H	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 229, 227
9-18		H		
9-19		H	Free form	Oil
9-20		H		
9-21		H		
9-22		H	Free form	Colorless powder MS · APCI (m/z): 240 (M + H)+

TABLE 6-continued

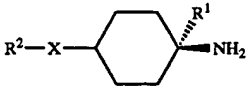
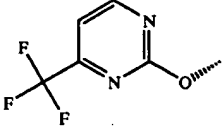
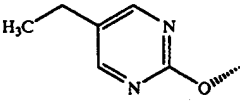
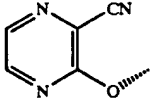
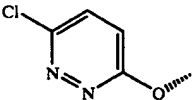
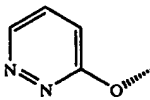
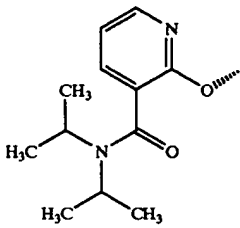
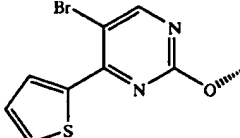
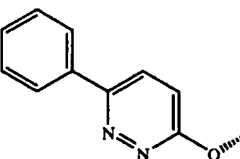
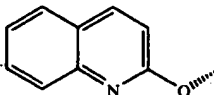
Reference Example No.	$R^2$ -X-	$R^1$	Salt	Physical properties, etc.
				
9-23		H		
9-24		H	Free form Powder	MS · APCI (m/z): 222
9-25		H	Free form Oil	
9-26		H	Free form Powder	MS · APCI (m/z): 262, 260
9-27		H	Free form Powder	MS · APCI (m/z): 194
9-28		H	Free form Oil	MS · APCI (m/z): 320
9-29		H	Free form Powder	MS · APCI (m/z): 356, 354
9-30		H	Free form Powder	MS · APCI (m/z): 270
9-31		H	Free form Powder	MS · APCI (m/z): 243

TABLE 6-continued

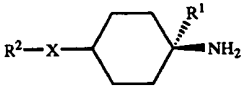
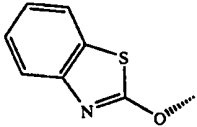
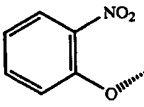
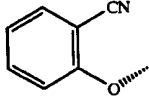
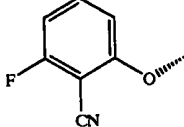
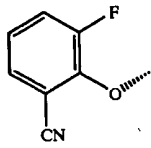
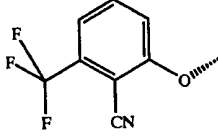
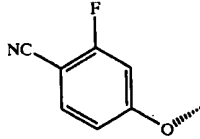
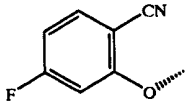
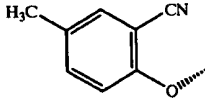
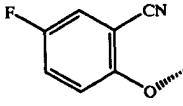
Reference Example No.			Salt	Physical properties, etc.
	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>		
9-32		H	Free form	Oil
9-33		H	Free form	Powder MS · APCI (m/z): 237
9-34		H	HCl	Colorless crystal Melting point: 215–218° C. MS · APCI (m/z): 217 [M + H]
9-35		H	Free form	Yellowish oil
9-36		H	Free form	Yellowish oil
9-37		H	Free form	Yellowish oil
9-38		H	Free form	Colorless oil
9-39		H	Free form	Colorless oil
9-40		H	HCl	Colorless crystal Melting point: 253–254° C. MS · APCI (m/z): 231 [M + H]
9-41		H	HCl	Pale green melting point: 270–285° C. MS · APCI (m/z): 235 [M + H]

TABLE 6-continued

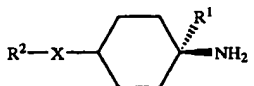
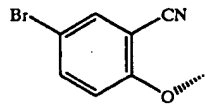
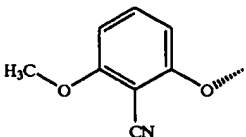
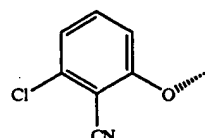
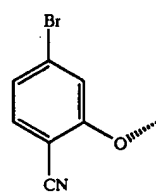
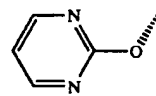
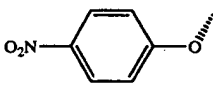
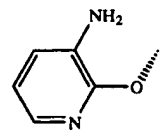
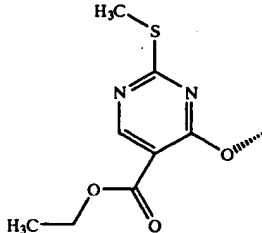
				
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
9-42		H	HCl	Colorless crystal melting point: 283–284° C. MS · APCI (m/z): 297, 295 [M + H]
9-43		H	HCl	Colorless crystal melting point: 246–247° C. MS · APCI (m/z): 247 [M + H]
9-44		H	HCl	Colorless crystal melting point: 285–294° C. MS · APCI (m/z): 251 [M + H]
9-45		H	HCl	Colorless crystal melting point: >300° C. MS · APCI (m/z): 297, 295 [M + H]
9-46		H	Free form	Pale brownish semi-solid MS · APCI (m/z): 194 [M + H] IR (cm <sup>-1</sup> ): 3351
9-47		H	HCl	Yellow brownish crystal melting point: 238–240° C.
9-48		H	HCl	Pale brownish crystal melting point: 180° C. (decomposed)
9-49		H	Free form	

TABLE 6-continued

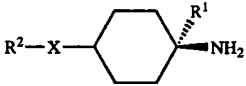
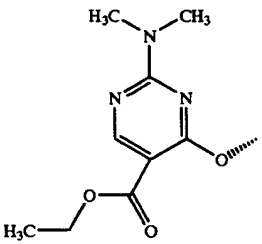
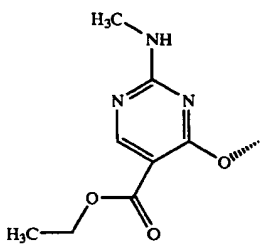
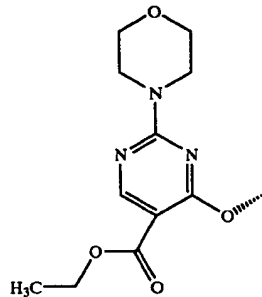
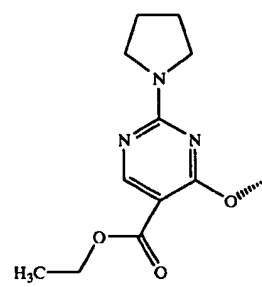
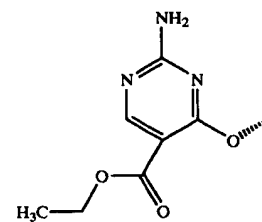
<div style="text-align: center;">  </div>				
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
9-50	<div style="text-align: center;">  </div>	H	Free form	
9-51	<div style="text-align: center;">  </div>	H	Free form	
9-52	<div style="text-align: center;">  </div>	H	Free form	
9-53	<div style="text-align: center;">  </div>	H	Free form	
9-54	<div style="text-align: center;">  </div>	H	Free form	



TABLE 6-continued

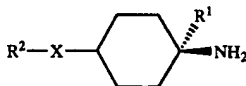
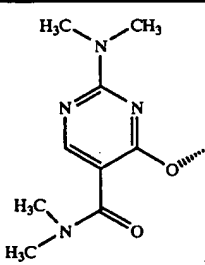
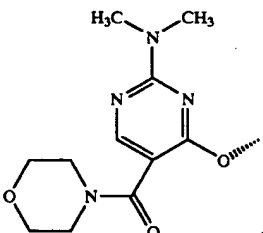
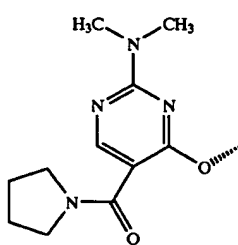
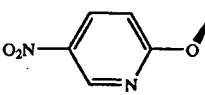
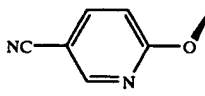
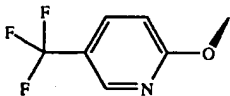
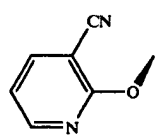
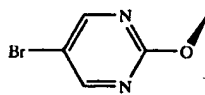
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-			Salt	Physical properties, etc.
		R <sup>1</sup>			
9-55		H		Free form	
9-56		H		Free form	
9-57		H		Free form	
9-58		H	HCl	Pale brownish powder MS · APCI (m/z): 238 [M + H] <sup>+</sup>	
9-59		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 218 [M + H] <sup>+</sup>	
9-60		H	HCl	Colorless crystal melting point: 234–235° C. (decomposed)	
9-61		H	HCl	Colorless crystal melting point: 126° C.	
9-62		H	HCl	Pale yellowish crystal melting point: 206–207° C. (decomposed)	

TABLE 6-continued

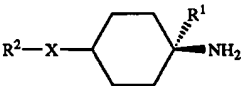
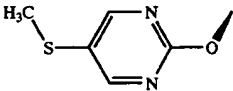
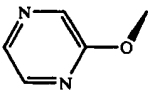
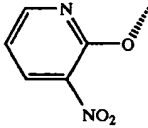
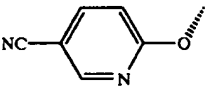
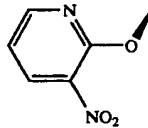
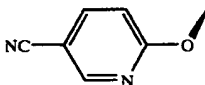
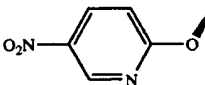
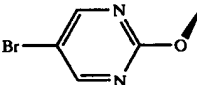
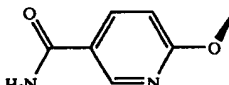
					
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.	
9-63		H	HCl	Pale yellowish crystal melting point: 148–150° C. (decomposed)	
9-64		H	HCl	Colorless crystal melting point: 189–191° C. (decomposed)	
10-2		Me	Free form	Colorless liquid MS · APCI (m/z): 252 [M + H] <sup>+</sup>	
10-3		Me	Free form	Colorless crystal Melting point: 73–76° C.	
10-4		Me	Free form	Colorless liquid MS · APCI (m/z): 252 [M + H] <sup>+</sup>	
10-5		Me	Free form	Colorless crystal Melting point: 88–89° C.	
10-6		Me	Free form	Colorless crystal Melting point: 90–94° C.	
10-7		Me	Free form	Colorless crystal Melting point: 97–100° C.	
10-8		Me	Free form	Colorless crystal Melting point: 150–154 ° C.	

TABLE 7

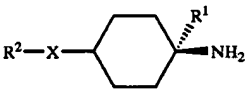
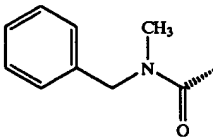
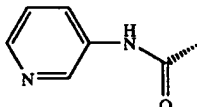
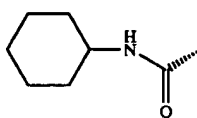
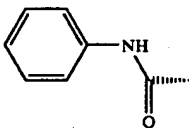
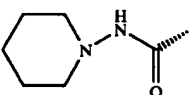
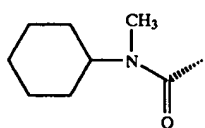
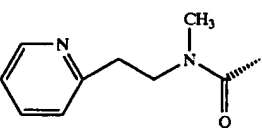
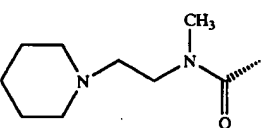
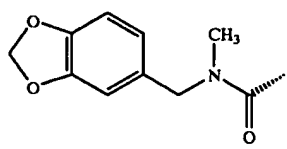
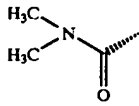
					
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.	
11-1		H	HCl	Colorless solid Melting point: 150–153° C. MS · APCI (m/z): 247 [M + H] <sup>+</sup>	
11-2		H	2HCl	Colorless crystal Melting point: 294–295° C.	
11-3		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 185.5–186° C.	
11-4		H	HCl	Colorless solid Melting point: >300° C. MS · APCI (m/z): 219 [M + H] <sup>+</sup>	
11-5		H	Free form	Colorless solid Melting point: 163–166° C.	
11-6		H	Free form	Colorless liquid MS · APCI (m/z): 239 [M + H]	
11-7		H	Free form	Colorless liquid MS · APCI (m/z): 262 [M + H]	
11-8		H	Free form	Colorless liquid	
11-9		H	Free form	Colorless liquid	
11-10		H	Free form	Liquid MS · APCI (m/z): 171 [M + H]	

TABLE 7-continued

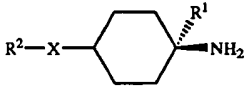
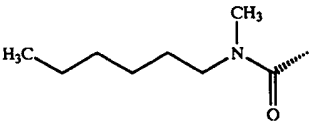
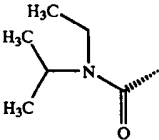
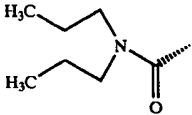
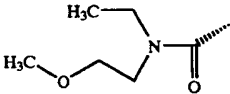
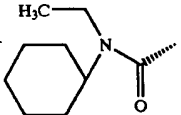
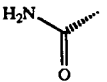
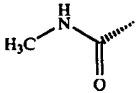
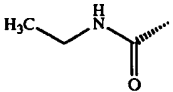
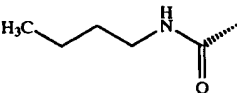
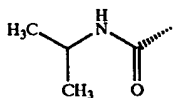
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
11-11		H	Free form	Pale yellowish oil MS · APCI (m/z): 213
11-12		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 241 [M + H] <sup>+</sup>
11-13		H	Free form	Pale yellowish oil MS · APCI (m/z): 213
11-14		H	HCl	Colorless liquid MS · APCI (m/z): 227 [M + H] <sup>+</sup>
11-15		H	Free form	Pale yellowish oil MS · APCI (m/z): 229
11-16		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 253 [M + H] <sup>+</sup>
11-17		H	HI	Colorless powder MS · APCI (m/z): 143 [M + H] <sup>+</sup>
11-18		H	Free form	Colorless crystal MS · APCI (m/z): 157
11-19		H	Free form	Colorless crystal MS · APCI (m/z): 171
11-20		H	Free form	Colorless crystal MS · APCI (m/z): 199
11-21		H	Free form	Colorless crystal MS · APCI (m/z): 185

TABLE 7-continued

Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
11-22		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 142° C. (Decomposed) MS · APCI (m/z): 199 [M + H] <sup>+</sup>
11-23		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 185
11-24		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 199
11-25		H	Free form	Colorless resin MS · APCI (m/z): 229 [M + H] <sup>+</sup>
11-26		H	Free form	Colorless resin MS · APCI (m/z): 229 [M + H] <sup>+</sup>
11-27		H	Free form	Colorless resin MS · APCI (m/z): 243 [M + H] <sup>+</sup>
11-28		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 215
11-29		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 215
11-30		H	Free form	Colorless resin MS · APCI (m/z): 229 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 7-continued

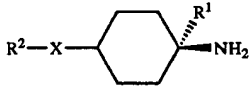
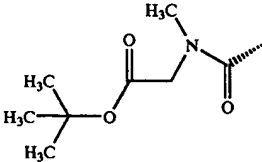
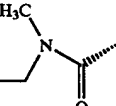
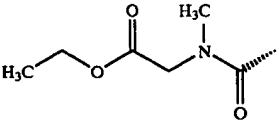
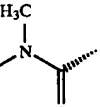
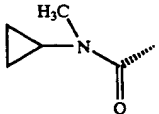
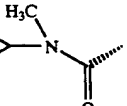
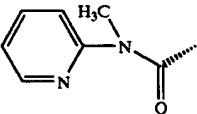
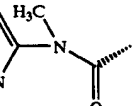
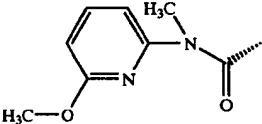
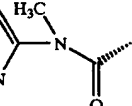
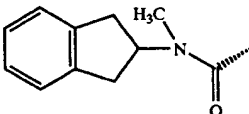
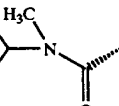
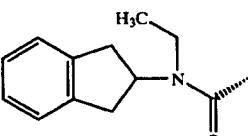
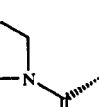
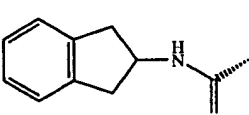
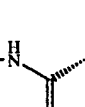
<div style="text-align: center;">  </div>				
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
11-31			H	Free form Colorless resin MS · APCI (m/z): 271 [M + H] <sup>+</sup>
11-32			H	Free form Colorless resin MS · APCI (m/z): 243 [M + H] <sup>+</sup>
11-33			H	Free form Colorless resin MS · APCI (m/z): 197 [M + H] <sup>+</sup>
11-34			H	Free form Pale brownish resin
11-35			H	Free form Pale brownish resin
11-36			H	Free form Pale brownish resin
11-37			H	Free form Pale brownish resin
11-38			H	Free form Pale brownish resin

TABLE 8

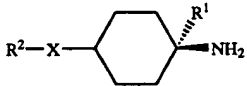
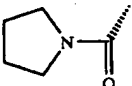
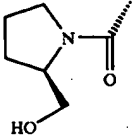
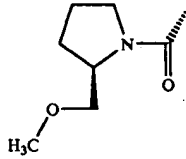
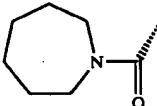
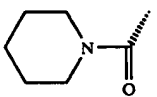
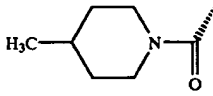
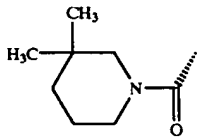
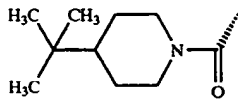
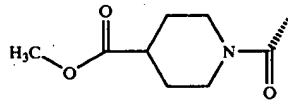
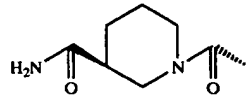
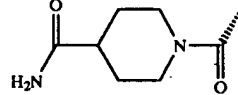
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
12-1		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 197 [M + H] <sup>+</sup>
12-2		H	Free form	Colorless liquid
12-3		H	Free form	Pale yellowish oil MS · APCI (m/z): 241
12-4		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 225 [M + H] <sup>+</sup>
12-5		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 211 [M + H] <sup>+</sup>
12-6		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 225 [M + H] <sup>+</sup>
12-7		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 239 [M + H] <sup>+</sup>
12-8		H	Free form	Colorless liquid MS · APCI (m/z): 267 [M + H] <sup>+</sup>
12-9		H	Free form	Colorless liquid MS · APCI (m/z): 269 [M + H] <sup>+</sup>
12-10		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 254
12-11		H	HCl	Colorless oil MS · APCI (m/z): 254 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 8-continued

Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
12-12		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 254 [M + H] <sup>+</sup>
12-13		H	HCl	Colorless resin MS · APCI (m/z): 310 [M + H] <sup>+</sup>
12-14		H	Free form	Colorless solid MS · APCI (m/z): 240
12-15		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 254 [M + H] <sup>+</sup>
12-16		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 268 [M + H] <sup>+</sup>
12-17		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 256 [M + H] <sup>+</sup>
12-18		H	Free form	Colorless powder MS · APCI (m/z): 254 [M + H]
12-19		H	2HCl	Colorless solid Melting point: 93–96° C.
12-20		H	Free form	Colorless solid Melting point: 242–245° C.
12-21		H	Free form	Colorless liquid MS · APCI (m/z): 282 [M + H]
12-22		H	Free form	Colorless solid Melting point: 173–176° C.



TABLE 8-continued

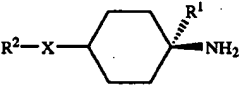
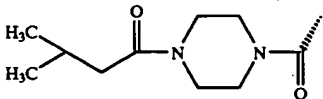
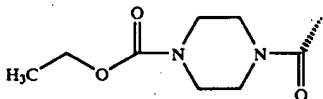
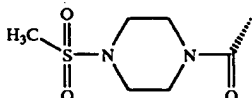
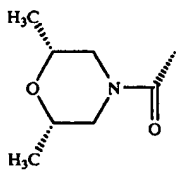
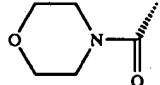
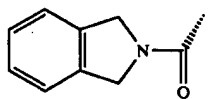
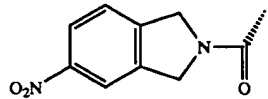
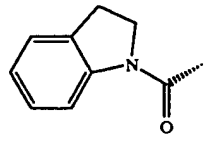
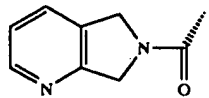
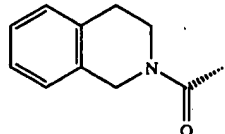
Reference Example No.		R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
						
12-23				H	Free form	Colorless solid Melting point: 135-137° C.
12-24				H	Free form	Colorless crystal Melting point: 90-92° C.
12-25				H	Free form	Colorless crystal Melting point: 152-153° C.
12-26				H	Free form	Colorless liquid MS · APCI (m/z): 241 [M + H]
12-27				H	Free form	Colorless crystal Melting point: 75-80° C.
12-28				H	Free form	Colorless crystal Melting point: 170-173° C.
12-29				H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 290 [M + H] <sup>+</sup>
12-30				H	HCl	Pale brownish solid Melting point: 230-233° C.
12-31				H	2HCl	Pale yellowish solid MS · APCI (m/z): 246 [M + H] <sup>+</sup>
12-32				H	Free form	Colorless solid Melting point: 150-155° C.

TABLE 8-continued

Reference Example No.	$R^2-X-$	$R^1$	Salt	Physical properties, etc.
12-33		H	Free form	Colorless solid Melting point: 65–69° C.
12-34		H	Free form	Colorless solid Melting point: 166–170° C.
12-35		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 293 [M + H] <sup>+</sup>
12-36		H	Free form	Colorless powder MS · APCI (m/z): 315 [M + H] <sup>+</sup>
12-37		H	Free form	Colorless solid Melting point: 185–189° C.
12-38		H	Free form	Colorless liquid MS · APCI (m/z): 302 [M + H] <sup>+</sup>
12-39		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 131–132° C.
12-40		H	Free form	Colorless solid Melting point: 81–83° C.
12-41		H	Free form	Colorless solid Melting point: 185–189° C.
12-42		H	2HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 290 [M + H] <sup>+</sup>
12-43		H	HCl	Colorless solid MS · APCI (m/z): 356 [M + H] <sup>+</sup>
12-44		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 59–60° C.

TABLE 8-continued

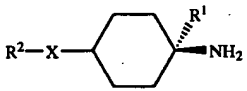
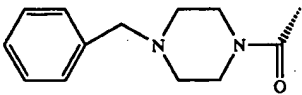
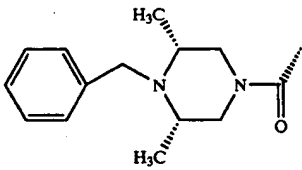
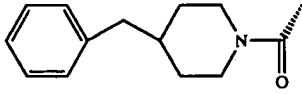
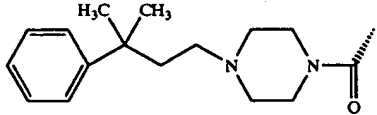
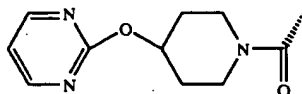
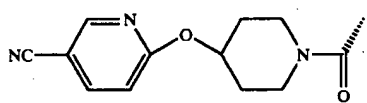
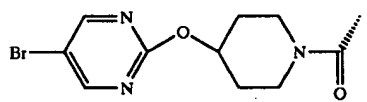
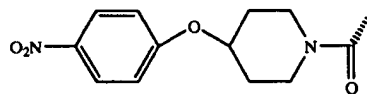
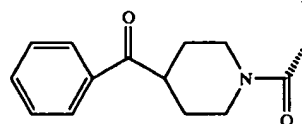
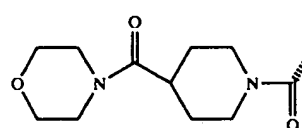
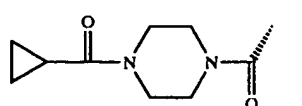
Reference Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup> Salt		Physical properties, etc.
				
12-45		H	Free form	Colorless liquid MS · APCI (m/z): 302
12-46		H	Free form	Colorless liquid MS · APCI (m/z): 330 [M + H]
12-47		H	Free form	Colorless powder MS · APCI (m/z): 301
12-48		H	Free form	Colorless liquid MS · APCI (m/z): 358
12-49		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 120–121° C.
12-50		H	Free form	Pale yellowish crystal Melting point: 119–120° C.
12-51		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 144–145° C.
12-52		H	Free form	Yellowish crystal Melting point: 140–141° C.
12-53		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 110–111° C.
12-54		H	HCl	Colorless crystal Melting point: 97–° C. MS · APCI (m/z): 324 [M + H] <sup>+</sup>
12-55		H	Free form	Colorless solid Melting point: 245–248° C.

TABLE 8-continued

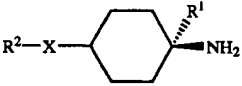
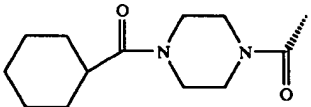
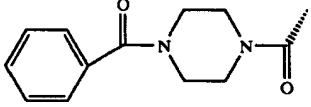
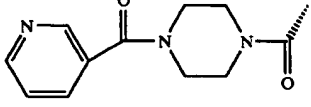
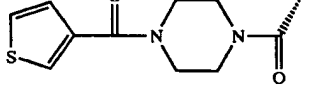
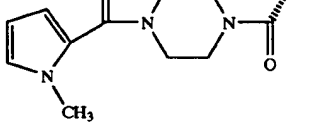
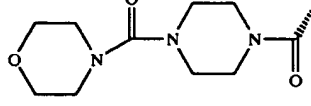
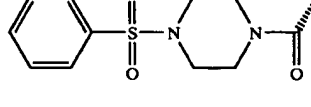
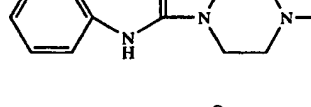
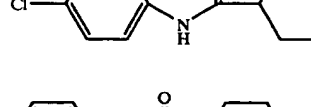
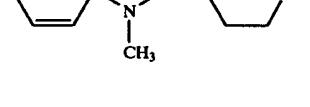
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
12-56		H	Free form	Colorless solid Melting point: 202–205° C.
12-57		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 150–153° C.
12-58		H	Free form	Colorless liquid MS · APCI (m/z): 317 [M + H]
12-59		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 158–162° C.
12-60		H	Free form	Colorless liquid MS · APCI (m/z): 319 [M + H]
12-61		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 325 [M + H] <sup>+</sup>
12-62		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 148–150° C.
12-63		H	Free form	Colorless powder MS · APCI (m/z): 331 [M + H] <sup>+</sup>
12-64		H	Free form	Colorless resin MS · APCI (m/z): 364 [M + H] <sup>+</sup>
12-65		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 345 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 8-continued

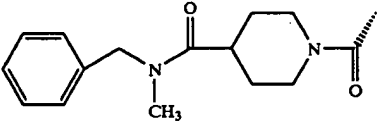
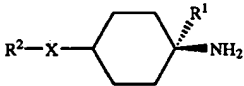
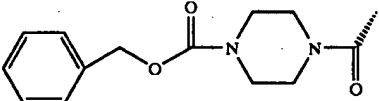
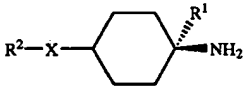
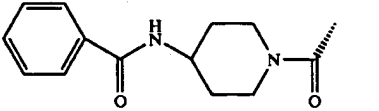
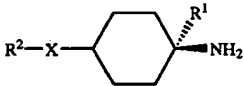
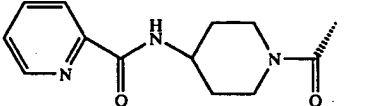
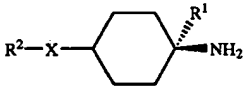
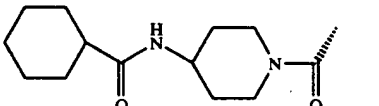
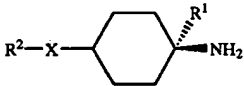
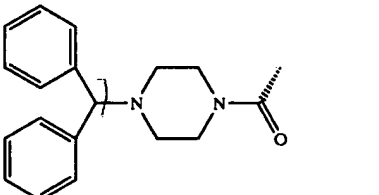
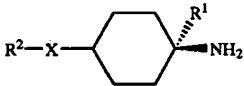

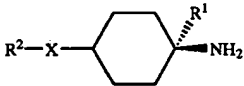
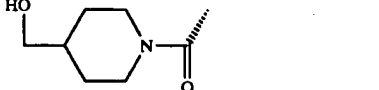
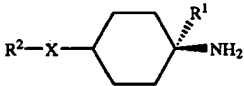
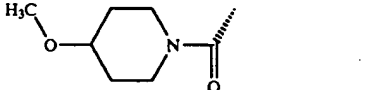
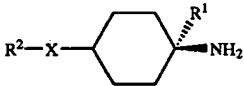
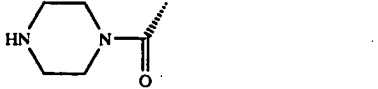
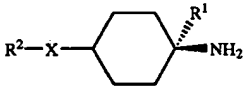
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
12-66			H	Free form Colorless oil MS · APCI (m/z): 358 [M + H] <sup>+</sup>
12-67			H	Free form Colorless crystal Melting point: 70° C.
12-68			H	Free form Colorless crystal Melting point: 188–190° C.
12-69			H	2HCl Colorless crystal Melting point: 180° C. (Decomposed) MS · APCI (m/z): 331 [M + H] <sup>+</sup>
12-70			H	Free form Slightly brownish crystal Melting point: 214–216° C.
12-71			H	Free form Colorless liquid MS · APCI (m/z): 378 [M + H] <sup>+</sup>
12-72			H	HCl Colorless powder MS · APCI (m/z): 229 [M + H] <sup>+</sup>
12-73			H	Free form Colorless oil MS · APCI (m/z): 241
12-74			H	Free form Colorless crystal MS · APCI (m/z): 241
12-75			H	Free form

TABLE 8-continued

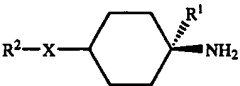
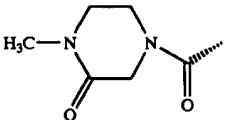
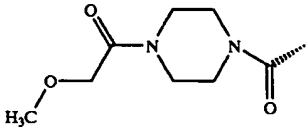
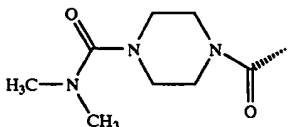
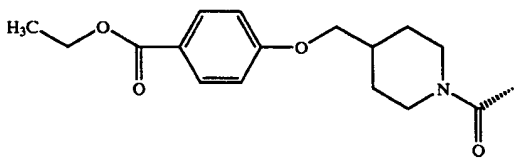
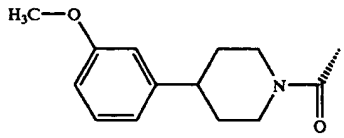
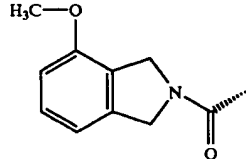
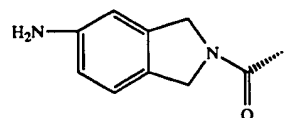
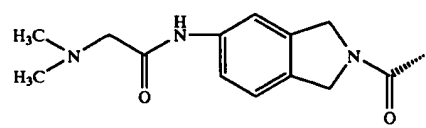
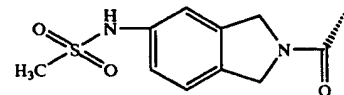
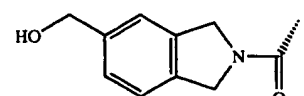
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
12-76		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 240
12-77		H	Free form	Colorless powder MS · APCI (m/z): 284 [M + H] <sup>+</sup>
12-78		H	Free form	Pale yellowish crystal Melting point: 99–104° C. MS · APCI (m/z): 283 [M + H] <sup>+</sup>
12-79		H	Free form	Colorless resin MS · APCI (m/z): 389 [M + H] <sup>+</sup>
12-80		H	Free form	Colorless resin MS · APCI (m/z): 317 [M + H] <sup>+</sup>
12-81		H	Free form	Colorless powder MS · APCI (m/z): 275 [M + H] <sup>+</sup>
12-82		H	Free form	Colorless foam
12-83		H	Free form	Pale brownish resin
12-84		H	Free form	Pale brownish resin
12-85		H	Free form	Pale brownish resin

TABLE 8-continued

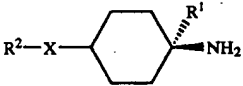
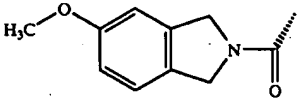
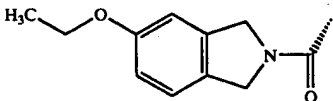
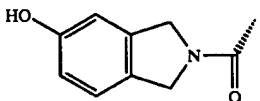
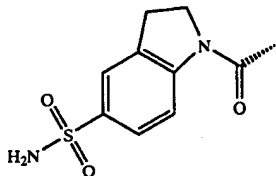
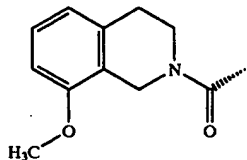
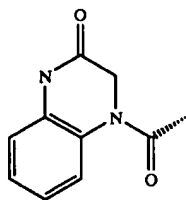
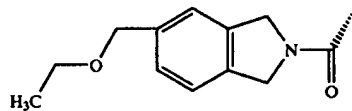
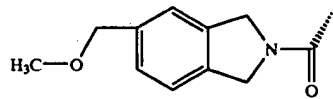
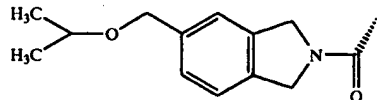
Reference Example No.		R <sup>2</sup> -X—		R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
						
12-86				H	Free form	Colorless powder MS · APCI (m/z): 275 [M + H] <sup>+</sup>
12-87				H	Free form	Colorless powder MS · APCI (m/z): 289 [M + H] <sup>+</sup>
12-88				H	HCl	Colorless solid MS · APCI (m/z): 261 [M + H] <sup>+</sup>
12-89				H	HCl	Colorless solid Melting point: 277–279° C. MS · APCI (m/z): 324 [M + H] <sup>+</sup>
12-90				H	HCl	Colorless solid MS · APCI (m/z): 289 [M + H] <sup>+</sup>
12-91				H	Free form	Colorless crystal MS · APCI (m/z): 274
12-92				H	Free form	Pale brownish resin
12-93				H	Free form	Pale brownish resin
12-94				H	Free form	Pale brownish resin

TABLE 8-continued

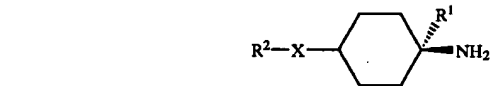
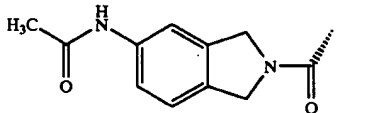
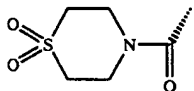
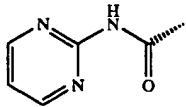
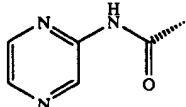
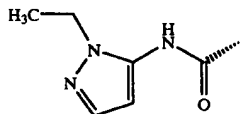
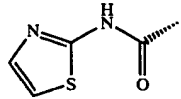
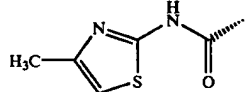
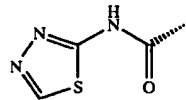
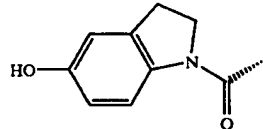
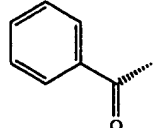
Reference Example No.		R <sup>1</sup> Salt Physical properties, etc.		
R <sup>2</sup> -X-				
12-95		H	Free form	Pale brownish resin
12-96		H	Free form	Pale brownish resin
12-97		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 152-153° C.
13-1		H	Free form	Brownish oil MS · APCI (m/z): 221 [M + H] <sup>+</sup>
13-2		H	Free form	Pale yellowish powder MS · APCI (m/z): 221 [M + H] <sup>+</sup>
13-3		H	Free form	Pale yellowish oil MS · APCI (m/z): 237 [M + H] <sup>+</sup>
13-4		H	Free form	Brownish powder MS · APCI (m/z): 226 [M + H] <sup>+</sup>
13-5		H	Free form	Brownish oil MS · APCI (m/z): 240 [M + H] <sup>+</sup>
13-6		H	Free form	Brownish oil MS · APCI (m/z): 227 [M + H] <sup>+</sup>
13-7		H	HBr	Pale brownish powder MS · APCI (m/z): 261 [M + H] <sup>+</sup>
13-8		H	HI	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 204 [M + H] <sup>+</sup>



TABLE 8-continued

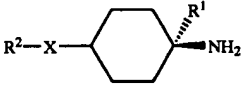
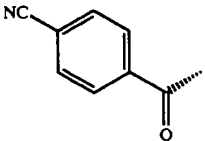
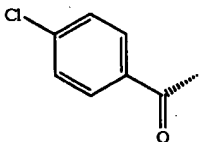
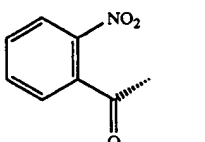
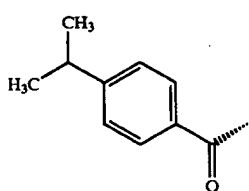
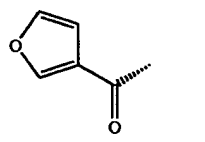
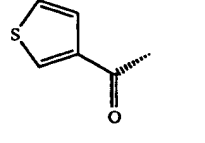
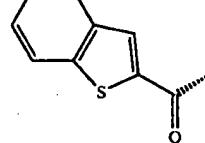
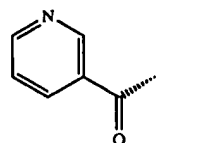
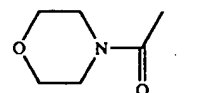
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
13-9		H	HI	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 229 [M + H]
13-10		H	HI	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 238 [M + H]
13-11		H	Free form	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 249 [M + H]
13-12		H	Free form	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 246 [M + H]
13-13		H	HI	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 194 [M + H]
13-14		H	HI	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 210 [M + H]
13-15		H	HI	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 260 [M + H]
13-16		H	2HI	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 205 [M + H]
13-17		Me	HI	Yellowish powder MS · APCI (m/z): 227 [M + H]

TABLE 8-continued

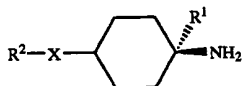
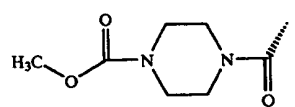
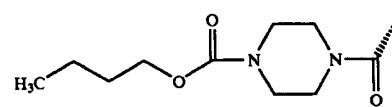
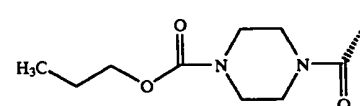
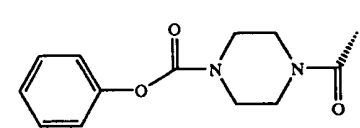
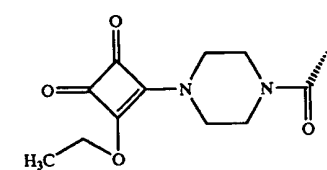
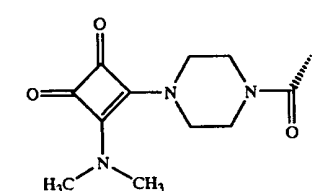
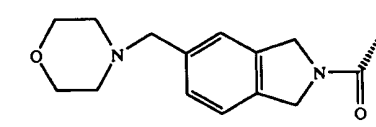
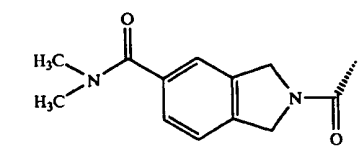
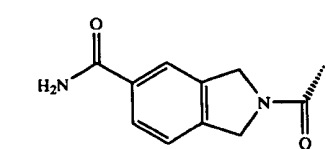
Reference Example No.	$R^2-X-$	$R^1$	Salt	Physical properties, etc.
				
13-18		H	Free form	Colorless semi-solid MS · APCI (m/z): 270 [M + H]
13-19		H	Free form	Colorless semi-solid MS · APCI (m/z): 312 [M + H]
13-20		H	Free form	Colorless resin MS · APCI (m/z): 298 [M + H]
13-21		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 332 [M + H]
13-22		H	HCl	Colorless powder Melting point: >300° C. MS · APCI (m/z): 336 [M + H]
13-23		H	III	Brownish powder
13-24		H	Free form	Pale brownish resin
13-25		H	Free form	Pale brownish resin
13-26		H	Free form	Pale brownish resin

TABLE 8-continued

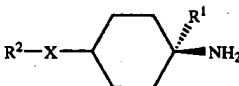
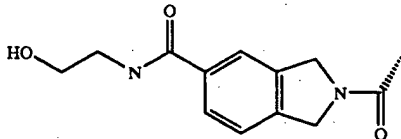
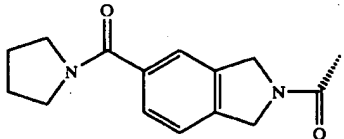
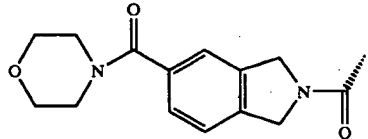
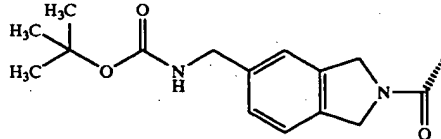
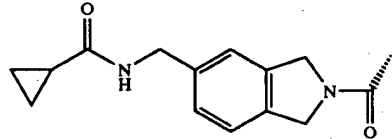
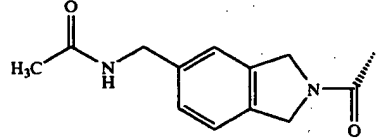
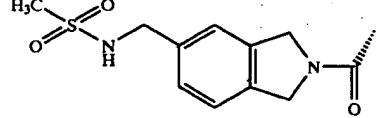
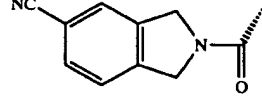
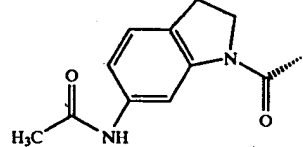
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
13-27		H	Free form	Pale brownish resin
13-28		H	Free form	Pale brownish resin
13-29		H	Free form	Pale brownish resin
13-30		H	Free form	Pale brownish resin
13-31		H	Free form	Colorless powder MS · APCI (m/z): 342 [M + H] <sup>+</sup>
13-32		H	HI	Colorless powder MS · APCI (m/z): 315 [M + H] <sup>+</sup>
13-33		H	HI	Colorless powder MS · APCI (m/z): 352 [M + H] <sup>+</sup>
13-34		H	HI	Pale brownish powder
13-35		H	Free form	Brownish oil

TABLE 8-continued

Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X—	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
13-36		H	Free form	Brownish oil
13-37		H	Free form	Brownish oil
13-38		H	Free form	Brownish oil
13-39		H	Free form	Brownish oil
13-40		H	Free form	Brownish oil
13-41		H	Free form	
13-42		H	HI	Brownish powder
13-43		H	Free form	

TABLE 8-continued

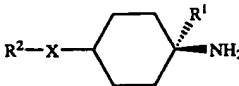
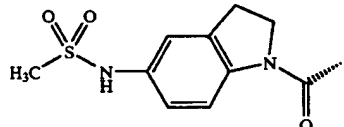
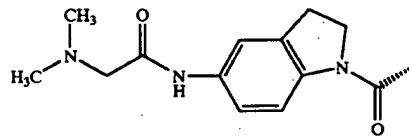
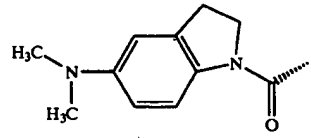
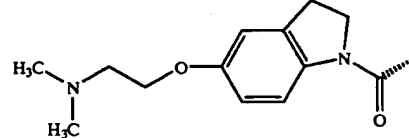
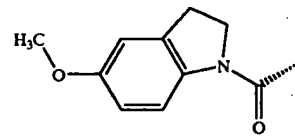
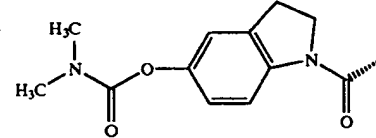
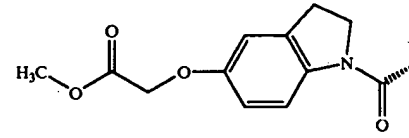
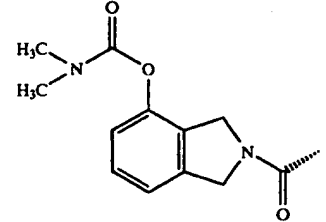
Reference Example No. R <sup>2</sup> -X-		R <sup>1</sup> Salt	Physical properties, etc.
			
13-44		H Free form	
13-45		H HI	Brownish powder
13-46		H Free form	
13-47		H Free form	Colorless crystal Melting point: 199-202° C. MS · APCI (m/z): 332 [M + H] <sup>+</sup>
13-48		H Free form	Pale brownish powder MS · APCI (m/z): 275 [M + H] <sup>+</sup>
13-49		H Free form	Colorless powder MS · APCI (m/z): 332 [M + H] <sup>+</sup>
13-50		H Free form	Colorless powder
13-51		H Free form	Colorless powder MS · APCI (m/z): 332 [M + H] <sup>+</sup>

TABLE 8-continued

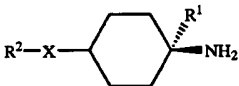
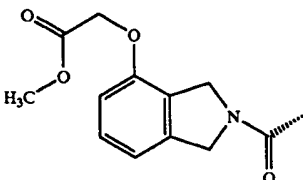
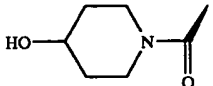
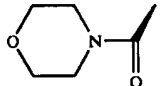
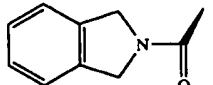
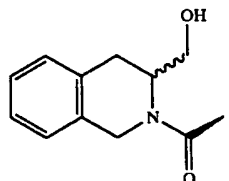
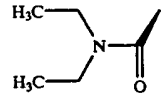
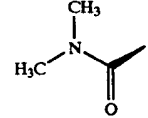
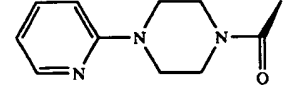
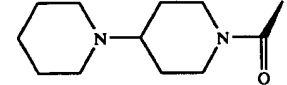
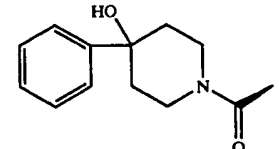
Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
				
13-52		H	Free form	Colorless powder MS · APCI (m/z): 333 [M + H] <sup>+</sup>
14-1		H	HCl	Colorless resin MS · APCI (m/z): 227 [M + H] <sup>+</sup>
14-2		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 213 [M + H] <sup>+</sup>
14-3		H	Free form	Pale reddish crystal Melting point: 144–145° C.
14-4		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 289 [M + H] <sup>+</sup>
14-5		H	HCl	Colorless powder MS · APCI (m/z): 199 [M + H] <sup>+</sup>
14-6		H	Free form	Pale yellowish oil MS · APCI (m/z): 171 [M + H] <sup>+</sup>
14-7		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 289 [M + H] <sup>+</sup>
14-8		H	2HCl	Brownish powder MS · APCI (m/z): 294 [M + H] <sup>+</sup>
14-9		H	Free form	Colorless powder MS · APCI (m/z): 303 [M + H] <sup>+</sup>

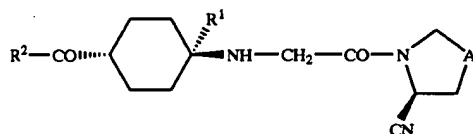
TABLE 8-continued

Reference Example No.	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	Salt	Physical properties, etc.
14-10		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z): 302 [M + H] <sup>+</sup>
14-11		H	Free form	Colorless oil MS · APCI (m/z)
14-12		H	Free form	Colorless crystal Melting point: 188–193° C.
14-13		H	Free form	Pale yellowish crystal Melting point: 194–196° C.
14-14		H	Free form	Slightly yellowish resin MS · APCI (m/z): 356 [M + H] <sup>+</sup>
14-15		H	Free form	Slightly yellowish resin MS · APCI (m/z): 356 [M + H] <sup>+</sup>
14-16		H	Free form	Brownish oil MS · APCI (m/z): 316 [M + H] <sup>+</sup>

50

What is claimed is:

1. An aliphatic nitrogen-containing 5-membered ring compound represented by the formula [I]:



55

60

wherein

A represents —CH<sub>2</sub>— or —S—,

R<sup>1</sup> represents hydrogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy lower alkyl group or a lower alkoxy lower alkyl group,

and

R<sup>2</sup> represents (1) a cyclic group which may be substituted, where the cyclic group portion is

(i) a monocyclic, bicyclic or tricyclic hydrocarbon group, or

(ii) a monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclic group, or

(2) an amino group which may be substituted,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein R<sup>2</sup> is

(1) a cyclic group which may have 1 to 3 substituents which are the same or different and selected from the substituents of Group A mentioned below, where the cyclic group portion is (i) a monocyclic, bicyclic or tricyclic hydrocarbon group, or (ii) a monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclic group, or

221

(2) an amino group which may have 1 or 2 substituents which are the same or different and selected from the substituents of Group B mentioned below;

substituents of Group A:

- a halogen atom; cyano group; nitro group; oxo group; 5
- hydroxy group; carboxy group; oxidyl group; amino group; carbamoyl group; aminosulfonyl group; a lower alkyl group; a lower alkoxy group; a lower alkanoyl group; a lower alkoxy-carbonyl group; a lower alkoxy-substituted lower alkanoyl group; 10
- a lower alkoxy-carbonyl-substituted lower alkoxy group;
- a lower alkoxy-carbonyl-substituted lower alkoxy-carbonyl group;
- a lower alkylthio group; 15
- a lower alkylsulfonyl group;
- a di-lower alkylamino-substituted lower alkoxy group;
- a lower alkyl group substituted by group(s) selected from amino group, carbamoyl group, a halogen atom, hydroxy group, carboxy group, a lower alkoxy 20
- group and mono- or di-substituted amino group;
- a mono- or di-substituted amino group;
- a mono- or di-substituted carbamoyl group;
- a substituted or unsubstituted lower cycloalkyl group;
- a substituted or unsubstituted lower cycloalkyl-CO—; 25
- a substituted or unsubstituted lower cycloalkyl-lower alkyl group;
- a substituted or unsubstituted phenyl group;
- a substituted or unsubstituted phenyl-O—;
- a substituted or unsubstituted phenyl-CO—; 30
- a substituted or unsubstituted phenyl-lower alkyl group;
- a substituted or unsubstituted phenyl-O-lower alkyl group;
- a substituted or unsubstituted phenylsulfonyl group; 35
- a substituted or unsubstituted phenyl-lower alkoxy group;
- a substituted or unsubstituted phenyl-lower alkoxy-carbonyl group;
- a substituted or unsubstituted lower cycloalkenyl 40
- group;
- a substituted or unsubstituted bicyclic heterocyclic group;
- a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group; 45
- a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-O—;
- a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-CO—;
- a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-CO— lower alkyl 50
- group; and
- a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-lower alkyl group;

substituents of Group B:

- a lower alkyl group; a lower alkoxy-substituted lower alkyl group; a lower alkoxy-carbonyl-substituted lower alkyl group; a hydroxy lower alkyl group; a carboxy lower alkyl group;
- a substituted or unsubstituted lower cycloalkyl group; 60
- a substituted or unsubstituted lower cycloalkyl-lower alkyl group;
- a substituted or unsubstituted phenyl group;
- a substituted or unsubstituted phenyl-lower alkyl group; 65
- a substituted or unsubstituted bicyclic hydrocarbon group;

222

a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group;

a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-lower alkyl group; and

a substituted or unsubstituted bicyclic heterocyclic group-lower alkyl group.

3. The compound according to claim 2, wherein when the "substituent selected from the substituents of Group A" is a mono- or di-substituted amino lower alkyl group, a mono- or di-substituted amino group or a mono- or di-substituted carbamoyl group, then the substituent has substituent(s) selected from the substituents of Group C mentioned below;

when the "substituent selected from the substituents of Group A" is a substituted lower cycloalkyl group, a substituted lower cycloalkyl-CO—, a substituted lower cycloalkyl-lower alkyl group, a substituted phenyl group, a substituted phenyl-O—, a substituted phenyl-CO—, a substituted phenyl-lower alkyl group, a substituted phenyl-O-lower alkyl group, a substituted phenylsulfonyl group, a substituted phenyl-lower alkoxy group, a substituted phenyl-lower alkoxy-carbonyl group, a substituted lower cycloalkenyl group, a substituted bicyclic heterocyclic group, a substituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group, a substituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic groups-O—, a substituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-CO—, a substituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-CO— lower alkyl group or a substituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-lower alkyl group, then the substituent has substituent(s) selected from a halogen atom, cyano group, nitro group, oxo group and the substituents of Group C mentioned below; and

when the "substituent selected from the substituents of Group B" is a substituted lower cycloalkyl group, a substituted lower cycloalkyl-lower alkyl group, a substituted phenyl group, a substituted phenyl-lower alkyl group, a substituted bicyclic hydrocarbon group, a substituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group, a substituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-lower alkyl group or a substituted bicyclic heterocyclic group-lower alkyl group, then the substituent has substituent(s) selected from the substituents of Group C mentioned below;

substituents of Group C:

- a lower alkyl group; a hydroxy-lower alkyl group; a lower alkanoyl group; a lower cycloalkyl-carbonyl group; a lower alkoxy group; a lower alkoxy-carbonyl group; a lower alkylsulfonyl group; a di-lower alkyl-substituted carbamoyl group; a di-lower alkylamino-substituted lower alkanoyl group;
- a substituted or unsubstituted phenyl group;
- a substituted or unsubstituted phenyl-O—;
- a substituted or unsubstituted phenyl-CO—;
- a substituted or unsubstituted phenyl-lower alkanoyl group;
- a substituted or unsubstituted phenyl-lower alkyl group;
- a substituted or unsubstituted phenyl-lower alkoxy group;
- a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group;
- a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-O—;
- a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic groups-CO—; and

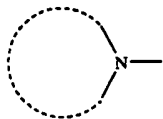


223

- a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-substituted amino group;
- (in the substituents of Group C, a substituent in the substituted phenyl group portion or the substituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group portion is selected from a halogen atom, cyano group, nitro group, oxo group, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a lower alkanoyl group and a lower alkoxycarbonyl group).
4. The compound according to claim 1, wherein R<sup>2</sup> is
- (1) a cyclic group which may be substituted, where the cyclic group portion is a group selected from the following (i) to (iv)
- (i) a monocyclic hydrocarbon group having 3 to 7 carbon atoms,
- (ii) a bicyclic hydrocarbon group having 9 to 11 carbon atoms,
- (iii) a monocyclic heterocyclic group containing 1 or 2 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, and
- (iv) a bicyclic heterocyclic group containing 1 to 3 hetero atoms selected from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom and comprising two 5- to 7-membered rings being fused; or
- (2) a substituted amino group.
5. The compound according to claim 1, wherein R<sup>2</sup> is
- (1) a cyclic group which may be substituted, where the cyclic group portion is a group selected from phenyl group, cyclohexyl group, cyclopentyl group, cyclobutyl group, cyclopropyl group, an indanyl group, an indenyl group, a naphthyl group, tetrahydronaphthyl, a pyrrolidinyl group, an imidazolidinyl group, a pyrazolidinyl group, an oxolanyl group, a thiolanyl group, a pyrrolinyl group, an imidazoliny group, a pyrazoliny group, a pyrrolyl group, an imidazolyl group, a pyrazolyl group, a triazolyl group, a tetrazolyl group, a furyl group, an oxazolyl group, an isoxazolyl group, an oxadiazolyl group, a thienyl group, a thiazolyl group, an isothiazolyl group, a thiadiazolyl group, a piperidyl group, a piperazinyl group, a morpholinyl group, a thiomorpholinyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, a pyrazinyl group, a pyridazinyl group, a pyranyl group, a tetrahydropyridyl group, a dihydropyridazinyl group, a perhydroazepinyl group, a perhydrothiazepinyl group, an indoliny group, an isoindoliny group, an indolyl group, an indazolyl group, an isoindolyl group, a benzimidazolyl group, a benzothiazolyl group, a benzoxazolyl group, a benzodioxolanyl group, a benzothienyl group, a benzofuryl group, a thienopyridyl group, a thiazolopyridyl group, a pyrrolopyridyl group, a dihydropyrrolopyridyl group, a quinolyl group, an isoquinolyl group, a quinoxaliny group, a quinazoliny group, a phthalazinyl group, a cinnoliny group, a chromanyl group, an isochromanyl group, a naphthyridinyl group and partially or completely saturated cyclic groups thereof; or
- (2) a substituted amino group.
6. The compound according to claim 1, wherein R<sup>2</sup> is
- (1) a cyclic group which may be substituted, where the cyclic group portion is a group selected from the group consisting of phenyl group, cyclohexyl group, a pyrrolidinyl group, a tetrazolyl group, a furyl group, a

224

- thienyl group, a thiazolyl group, a piperidyl group, a piperazinyl group, a morpholinyl group, a thiomorpholinyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, a pyrazinyl group, a pyridazinyl group, a perhydroazepinyl group, an indoliny group, an isoindoliny group, a benzothienyl group, a thienopyridyl group, a pyrrolopyridyl group, a dihydropyrrolopyridyl group, a quinolyl group, an isoquinolyl group, a quinoxaliny group and partially or completely saturated cyclic groups thereof; or
- (2) a substituted amino group.
7. The compound according to claim 1, wherein R<sup>2</sup> is
- (1) a cyclic group which may be substituted, where the cyclic group portion is a group selected from the group consisting of
- a pyrrolidinyl group, a piperidyl group, a piperazinyl group, a morpholinyl group, a thiomorpholinyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, an indoliny group, an isoindoliny group, a pyrrolopyridyl group, a dihydropyrrolopyridyl group and partially or completely saturated cyclic groups thereof; or
- (2) a substituted amino group.
8. The compound according to claim 1, wherein R<sup>2</sup> is
- (1) a cyclic group which may have 1 to 3 substituents which are the same or different and selected from the substituents of Group A' mentioned below, where the cyclic group portion is selected from the group consisting of
- a pyrrolidinyl group, a piperidyl group, a piperazinyl group, a morpholinyl group, a thiomorpholinyl group, a pyridyl group, a pyrimidinyl group, an indoliny group, an isoindoliny group, a pyrrolopyridyl group, a dihydropyrrolopyridyl group and partially or completely saturated cyclic groups thereof; or
- (2) an amino group substituted by 1 or 2 substituents which are the same or different and selected from the substituents of Group B' mentioned below;
- substituents of Group A':
- a halogen atom, cyano group, nitro group, oxo group, carbamoyl group, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a lower alkanoyl group, a lower alkoxycarbonyl group, a lower alkoxy-substituted lower alkyl group, a mono- or di-substituted amino group, a mono- or di-substituted carbamoyl group,
- a lower cycloalkyl-CO—,
- a substituted or unsubstituted phenyl group,
- a substituted or unsubstituted phenyl-lower alkyl group,
- a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group,
- a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-O—, and
- a substituted or unsubstituted monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic group-CO—;
- substituents of Group B':
- a lower alkyl group, a lower cycloalkyl group, a lower alkoxy-substituted lower alkyl group, a pyrimidinyl group, a thiazolyl group and a thiadiazolyl group.
9. The compound according to any one of claims 1 to 8, wherein R<sup>2</sup> is (1) a monocyclic, bicyclic or tricyclic nitrogen-containing heterocyclic group which may be substituted or (2) an amino group which may be substituted, represented by the formula:



10. The compound according to any one of claims 1 to 8, wherein A is  $-\text{CH}_2-$ .

11. The compound according to any one of claims 1 to 8, wherein A is  $-\text{CH}_2-$ , and  $\text{R}^1$  is hydrogen atom.

12. The compound according to any one of claims 1 to 8, wherein A is  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^1$  is hydrogen atom, and  $\text{R}^2$  is a cyclic group which may be substituted.

13. The compound according to any one of claims 1 to 8, wherein A is  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^1$  is hydrogen atom, and  $\text{R}^2$  is a substituted amino group.

14. A compound selected from the group consisting of:

- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(dimethylaminocarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(morpholinocarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(5-pyrimidinylaminocarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(N-ethyl-N-methoxyethylaminocarbonyl)cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(N-ethyl-N-isopropylaminocarbonyl)cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-(N-methyl-N-butylaminocarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-[(S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-ylcarbonyl]cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(3-carbamoylpiperidinocarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-acetylpiperazin-1-ylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(2-isoindolinylylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(3-pyridylcarbonyl)piperazin-1-ylcarbonyl]cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(3-thenoyl)piperazin-1-ylcarbonyl]cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-ylcarbonyl]cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(cis-2,6-dimethylmorpholinocarbonyl)cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;

- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(5-nitro-2-isoindolinylylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
  - (S)-2-cyano-1-[trans-4-(piperidinocarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
  - 5 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-carbamoylpiperidinocarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
  - (S)-2-cyano-1-[trans-4-(1-pyrrolidinylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
  - (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-cyclopropylcarbonylpiperazin-1-ylcarbonyl)cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
  - 10 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-propionylpiperazin-1-ylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
  - (S)-2-cyano-1-[trans-4-(1-indolinylylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
  - 15 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(2,3-dihydro-1H-pyrrole[3,4-b]pyridin-2-ylcarbonyl)cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
  - (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(2-pyrimidinyl)oxy]piperidinocarbonyl]cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
  - (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy]piperidinocarbonyl]cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
  - 20 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(cis-3,5-dimethyl-4-benzylpiperazin-1-ylcarbonyl)cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
  - (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-cyclohexylcarbonylaminopiperidinocarbonyl) cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
  - 25 (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(N-phenylcarbamoyl)piperazin-1-ylcarbonyl]cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
  - (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-ethoxycarbonylpiperazin-1-ylcarbonyl)cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
  - 30 (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(2-thienyl)piperidinocarbonyl] cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
  - (S)-2-cyano-1-[trans-4-(1,1-dioxoperhydro-1,4-thiazin-4-ylcarbonyl)cyclohexylamino]acetylpyrrolidine;
  - 35 (R)-4-cyano-3-[trans-4-(dimethylaminocarbonyl) cyclohexylamino]acetylthiazolidine;
  - (R)-4-cyano-3-[trans-4-(2-isoindolinylylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylthiazolidine;
  - (R)-4-cyano-3-[trans-4-(morpholinocarbonyl) cyclohexylamino]acetylthiazolidine; and
  - 40 (R)-4-cyano-3-[trans-4-(pyrrolidinylcarbonyl) cyclohexylamino]acetylthiazolidine;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A pharmaceutical composition comprising at least one compound according to any one of claim 1 to 8 or 14 in an amount effective as a dipeptidyl/peptidase IV inhibitor.

16. The pharmaceutical composition according to claim 15 that includes a pharmaceutically acceptable excipient or diluent.

\* \* \* \* \*